



**HAL**  
open science

## Air et santé

Nathalie Ruaux

► **To cite this version:**

| Nathalie Ruaux. Air et santé. Air et santé, 2023. anses-04229749

**HAL Id: anses-04229749**

**<https://anses.hal.science/anses-04229749>**

Submitted on 5 Oct 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

# Air et santé

*Comprendre où en est la recherche*

Juin 2023



**anses**



## Editorial

**M**algré une amélioration globale de la qualité de l'air au cours des dernières décennies, des efforts sont à poursuivre pour réduire la pollution dans plusieurs zones en France, notamment dans les grandes agglomérations (Paris, Lyon, Marseille...). Au regard de la réglementation actuelle, les valeurs limites sont dépassés depuis plusieurs années en matière de concentrations de dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et/ou de particules fines (PM<sub>10</sub>) sans que les conséquences concrètes, selon le Conseil d'État, « ne soient précisées ». Pour renforcer la protection de la santé de la population générale, le plan national de réduction des émissions de polluants atmosphériques (PREPA), suivi par le Conseil national de l'air (CNA), fixe des objectifs de réduction d'émission à horizon 2025 et 2030 dans tous les secteurs d'activité. Il combine différents dispositifs (actions incitatives, mesures réglementaires et fiscales) et encourage, par ailleurs, l'amélioration des connaissances.

Les épisodes de pollution fluctuent en fonction des conditions météorologiques ; ils peuvent être accentués par les températures basses l'hiver (ex. chauffage domestique) et par les épisodes caniculaires l'été (ex. feux de forêts). D'autre part, la composition de l'air ambiant change au fil des évolutions technologiques avec l'émergence de nouveaux polluants, peu ou pas pris en compte jusqu'à présent. L'Anses préconisait en 2018 de surveiller différents polluants « émergents » dans l'air ambiant (en complément des polluants réglementés) et recommandait en 2019 de considérer des priorités montantes, au premier rang desquelles les particules ultrafines et le carbone suie.

En réponse aux besoins de recherche, l'un des projets présentés dans ce nouveau numéro des Cahiers de la Recherche propose de développer un nouvel indicateur pour évaluer les teneurs en platinoïdes dans l'environnement et trois s'intéressent aux mécanismes d'action par lesquels les polluants atmosphériques affectent notre santé.

Parmi les interrogations récurrentes, figure aussi celle de l'exposition répétée à de faibles doses, plus difficile à évaluer en lien avec l'exposition quotidienne à des produits ménagers, à des peintures ou solvants. De nombreux polluants présents à l'intérieur de nos habitations et lieux de vie peuvent avoir des effets néfastes sur notre santé, qui vont de la simple gêne (irritation, allergie...) au développement de maladies respiratoires. En France, on estime à environ 20.000 le nombre de décès annuels prématurés dus à l'exposition à plusieurs polluants de l'air intérieur. Or, cette pollution est méconnue. Elle est d'autant plus difficile à appréhender qu'elle recouvre de multiples facettes : sources d'émission, compositions des atmosphères intérieures, conditions sociales et économiques... La complexité incite ici les équipes de recherche à adopter des stratégies originales, en utilisant par exemple des approches globales de type exposome, comme préconisé dans le récent rapport du Conseil scientifique de l'Anses, ou d'autres nouveaux outils intégratifs.

Enfin, suite à l'expertise de l'Anses publiée en 2019 mettant en évidence les risques sur la santé élevés pour les travailleurs français exposés à la poussière de silice cristalline et recommandant de mettre en œuvre des mesures pour prévenir et maîtriser les expositions, un

projet financé par le Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNR EST) et évoqué dans ce Cahier vient en aide aux entrepreneurs pour tester, à la fois en laboratoire et sur le terrain, les différentes solutions de réduction des poussières de silice cristalline à la source.

L'évolution des connaissances est d'autant plus primordiale qu'il est désormais reconnu que la pollution de l'air affecte non seulement la santé respiratoire mais aussi cardiovasculaire et neurologique. Elle participe d'une stratégie ambitieuse pour garantir à chacun le droit de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé.

**Pr Benoit VALLET**

Directeur général, Anses

Cahiers de la Recherche AIR & SANTÉ		# 21
8	23	1,54
Projets valorisés	Équipes de recherche impliquées	Millions d'euros alloués





## Sommaire


Editorial.....	1
Sommaire .....	3
Introduction générale.....	5
Les effets des particules fines sur la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) dans les cellules pulmonaires .....	15
L'interaction des nanoparticules avec le mucus pulmonaire .....	17
La réduction des poussières de silice cristalline .....	20
Les teneurs en platonoïdes dans les mousses terrestres.....	23
Exposome : la fibrose pulmonaire idiopathique comme modèle d'étude .....	26
Risque de démence et pollution de l'air .....	29
Les polluants de l'air intérieur : des mélanges complexes .....	32
Moisissures de l'air intérieur et endotypes d'asthme (MOLDASTH).....	35
Abréviations utilisées.....	37
Table des illustrations .....	39
Mentions légales.....	40
Archives ouvertes.....	41

### **Avertissement à l'attention des lecteurs**

Les présentations des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelles ou l'Anses et les partenaires associés. Pour toute question, les contacts sont indiqués en tête de chaque article.

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

Europe & International | Collectifs d'experts | Programme de recherche | Espace presse | Rejoignez-nous ! | FR |    


Actualités | Explorer nos sujets | Nous connaître | Nos publications | 

Accueil > Les cahiers de la recherche

22/11/2022

### Les cahiers de la recherche

Notre dernier numéro : [Cahier de la recherche n°20 : "Radiofréquences et santé - Comprendre où en est la recherche" \(PDF\)](#)

 **L'Anses et les effets sanitaires des radiofréquences**

L'essor des technologies de communications se traduit par une grande variété d'objets connectés et de services sans fil utilisant des radiofréquences : babyphones, caméras de sécurité, écouteurs, lunettes, montres, porte-clés, tensiomètres... Cette croissance exponentielle n'est pas sans susciter des questionnements qui font l'objet d'une actualité permanente tant du point de vue scientifique et réglementaire que du point de vue politique et sociétal. L'essor des usages est de nature à augmenter l'exposition de la population générale via de nouveaux émetteurs fixes, de nouveaux équipements mobiles ou de nouveaux usages (ex. équipement porté près du corps, voire à l'intérieur du corps ou à même la peau).

Accès rapides

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

## Introduction générale

*Respirer est un besoin vital. C'est un réflexe acquis depuis notre naissance : une routine, au point que nous oublions trop souvent que la respiration est le fondement même de notre santé comme de notre bien-être.*

Et pourtant, nous respirons entre 10.000 et 15.000 litres d'air par jour.

### La respiration

La respiration désigne la ventilation pulmonaire, c'est-à-dire le renouvellement de l'air contenu dans les poumons. Elle s'effectue en deux temps avec une phase d'inspiration et une autre d'expiration.

1. Lors de l'inspiration, l'air entre dans les poumons assurant ainsi l'absorption de l'oxygène<sup>1</sup> dans notre organisme<sup>2</sup> ;
2. Lors de l'expiration, les déchets gazeux (constitués essentiellement par le dioxyde de carbone) sont expulsés en dehors de notre organisme.

La respiration contribue aussi à la régulation thermique. Elle s'apparente, d'après son étymologie latine<sup>3</sup>, au souffle et favorise de surcroît l'oxygénation des cellules et la circulation interne des liquides biologiques (sang, lymphe...). Pour se maintenir en vie, notre organisme a donc besoin de ce système d'absorption et d'élimination.

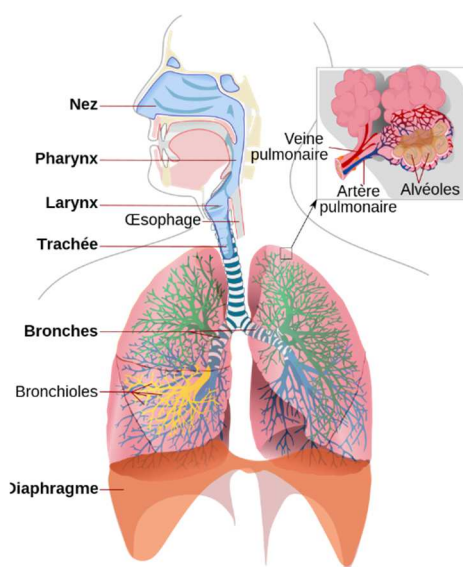


Illustration 1 : L'appareil respiratoire chez l'être humain (Auteur : Berrucomons – CC BY-SA 3.0)

L'appareil respiratoire commence au niveau du nez et de la bouche ; il inclut les organes sensoriels de l'odorat et du goût comme une partie de l'appareil digestif (de la cavité buccale au pharynx). Il se poursuit par les voies respiratoires : larynx, trachée, bronches et bronchioles.

La ventilation pulmonaire s'apparente à un échange gazeux entre l'air inspiré et la circulation sanguine qui a lieu au niveau des alvéoles et sacs alvéolaires, terminaison des bronchioles. Lorsque le

<sup>1</sup> Communément appelé « oxygène », il s'agit plus précisément du dioxygène (O<sub>2</sub>) qui compose 21% de l'air.

<sup>2</sup> Il passe dans le sang et se fixe aux globules rouges.

<sup>3</sup> *Spīro, spīrītūs.*



diaphragme se contracte, l'air pénètre dans l'organisme à travers les cavités nasales et la bouche, descend par la gorge puis arrive au niveau de la trachée, qui se sépare en deux bronches principales : la droite et la gauche. À l'intérieur de chaque poumon, ces bronches se divisent elles-mêmes en bronches segmentaires, puis en bronchioles et se terminent en petites cavités fragiles : les alvéoles, où se déroule le renouvellement de l'air.

L'air que nous respirons se compose majoritairement d'azote (78%). Il y a aussi de l'oxygène (21%) et le 1% restant peut contenir de la vapeur d'eau (selon le climat) ou de toutes petites quantités des gaz rares (argon, néon, krypton, hélium, xénon...). Mais il n'est pas constitué seulement de ces composés, il comprend également des polluants issus de différentes sources.

### La pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique se caractérise par la présence dans l'air ambiant d'un mélange complexe de composés gazeux et de particules en suspension. Ces polluants sont dits primaires lorsqu'ils sont issus directement d'une source et, secondaires lorsqu'ils proviennent de réactions chimiques des émissions, comme l'ozone par réaction photochimique. Les sources d'émission sont soit des activités d'origine anthropique telles que l'agriculture, l'industrie, les transports ou le chauffage résidentiel, soit d'origine naturelle telles que les éruptions volcaniques, les feux de forêt, les embruns marins ou les brumes de sable.

Les effets sur la santé de la pollution atmosphérique sont connus depuis de nombreuses années. Depuis 2013, elle est classée comme cancérogène avéré<sup>4</sup> pour l'Homme (groupe 1) par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) pour le cancer du poumon.

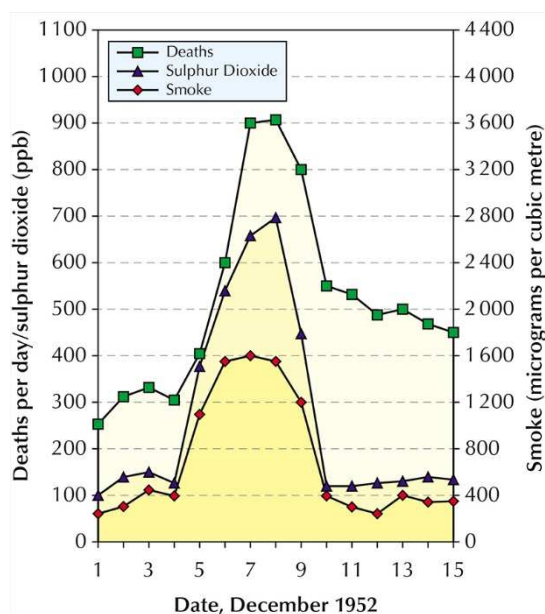


Illustration 2 : Grand smog de Londres, évolution de la mortalité et des concentrations de dioxyde de soufre et de fumées noires entre le 1<sup>er</sup> et le 15 décembre 1952 (Source : [Air quality](#))

Les premières enquêtes épidémiologiques ont été conduites dès les années 1940, en lien avec les épisodes de pollution appelés « smog<sup>5</sup> » aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Elles ont mis en lumière

<sup>4</sup> Cancérogène avéré ou certain c'est-à-dire avec des preuves suffisantes.

<sup>5</sup> Le smog : de l'anglais « smoke » fumée et « fog » brouillard, est un nuage de pollution atmosphérique constitué de particules issues de la combustion (centrale au charbon, gaz d'échappement) et d'ozone troposphérique.

la problématique des effets sanitaires de la pollution atmosphérique. L'épisode<sup>6</sup> de pollution ayant eu lieu à Londres en 1952 a permis d'observer la corrélation entre ce phénomène de pollution atmosphérique, par la mesure des fumées noires et du dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), et les morts prématurées (illustration 1). Elle s'accompagne d'une prise de conscience, qui fait de la problématique des épisodes de pollution un véritable enjeu politique à plus grande échelle, sous la pression de la population. D'où la mise en œuvre de premiers dispositifs législatifs en 1954, suivis par la première loi sur l'air au niveau national au Royaume-Uni « *Clean Air Act* » de 1956 imposant notamment une mesure des particules de l'air ambiant via un suivi des fumées noires.

À la même époque, les épisodes de pollution de l'air se multiplient dans le monde, en lien avec les activités industrielles (ex. centrales à charbon, industries sidérurgiques). Sous l'effet des vents, les polluants atmosphériques se déplacent sur de vastes régions, obligeant les États à coopérer pour gérer les problèmes transfrontaliers de pollution : brouillards toxiques, pluies acides...

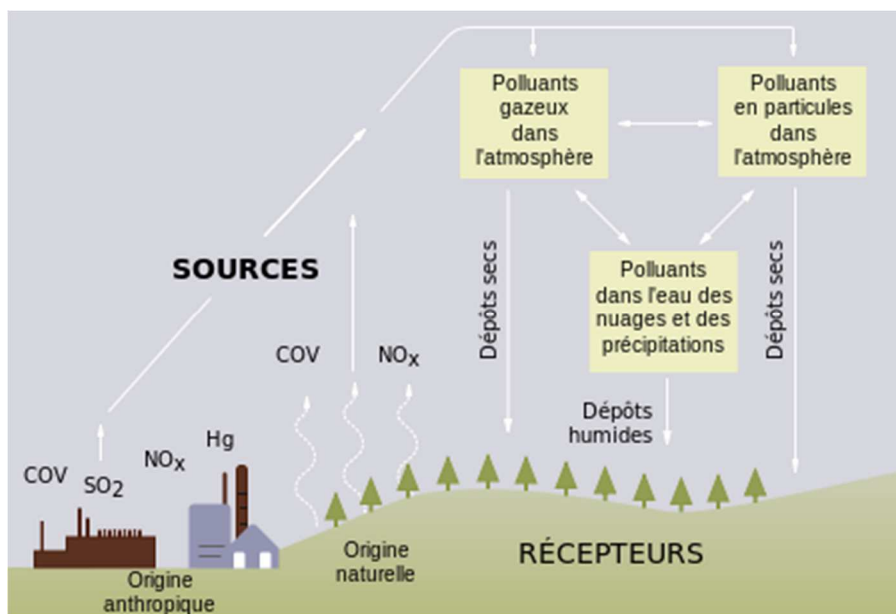


Illustration 3 : Schéma explicatif de la formation des pluies acides

### De la Convention de Genève (1979) à la réglementation européenne

Suite à la Conférence des Nations-Unies (Stockholm, 1972), qui fait de la protection de l'environnement un enjeu international, la pollution atmosphérique est reconnue comme pouvant provoquer « à court ou à long terme des effets dommageables (...) y compris la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance »<sup>7</sup>.

Cette prise de conscience, tant sur le plan écologique que sanitaire, conduit les parties contractantes à lutter contre l'acidification de l'air, des sols, des eaux et des pluies, puis à mettre en place une dynamique internationale *via* la Convention de Genève adoptée en 1979 par 34 pays<sup>8</sup>. Celle-ci porte sur toutes les formes de pollution atmosphérique « dont la source physique est comprise totalement ou en partie dans une zone soumise à la juridiction nationale d'un État et qui exerce des effets dommageables dans une zone soumise à la juridiction d'un autre État à une distance telle qu'il n'est généralement pas possible de distinguer les apports des sources individuelles ou groupes de sources

<sup>6</sup> Épisode connu sous le nom de « Great smog » : du 5 au 9 décembre 1952.

<sup>7</sup> *Convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance*, 1979.

<sup>8</sup> Aujourd'hui 46, dont la Communauté européenne, les pays de l'Europe de l'est, les États-Unis et le Canada.

d'émission »<sup>9</sup>. Ces préoccupations incitent les pays signataires à s'engager concrètement à une réduction des émissions de certains métaux (cadmium, mercure, plomb...), à encourager la surveillance de leurs dépôts et des niveaux de contamination dans différents compartiments de l'environnement.

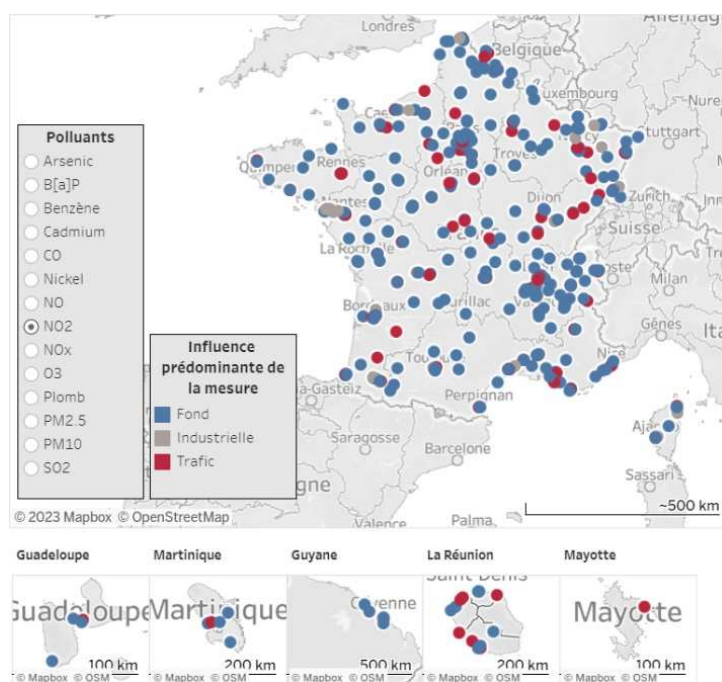
A cette époque, la pollution de l'air constitue une problématique environnementale d'importance motivant la mise en place d'une politique européenne visant le développement et la mise en œuvre de moyens pour améliorer la qualité de l'air ambiant.

Dans les décennies suivantes, la réglementation européenne va évoluer et structurer des mesures de surveillance, d'évaluation et de maîtrise de la qualité de l'air ambiant pour différents polluants chimiques déployés dans l'ensemble des pays de l'Union européenne.

### La surveillance de la qualité de l'air

Avec l'adoption de ces législations pour limiter la pollution atmosphérique, la question des outils de surveillance de la qualité de l'air et de la mise en place de dispositifs s'est posée.

Dès 1954, rappelle Gaëlle Guillosoy, Paris s'est doté(e) « des toutes premières stations permanentes au monde de mesure de l'acidité forte de l'air et des fumées noires, grâce aux efforts conjugués du Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris et du Laboratoire central de la préfecture de police »<sup>10</sup>. Puis, toutes les grandes villes françaises se sont progressivement équipées de systèmes de surveillance afin d'accompagner les politiques mises en œuvre<sup>11</sup> et de réduire les émissions de polluants atmosphériques.



**Illustration 4 : Localisation des stations de mesure de la qualité de l'air en France, en 2021 (Exemple : dioxyde d'azote - Source : Geod'air, juil. 2022)**

<sup>9</sup> Convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance, 1979.

<sup>10</sup> Gaëlle Guillosoy. Grand smog de Londres : 70 ans de prise de conscience des enjeux de santé de la qualité de l'air. Environnement, Risques & Santé. 2022;21(6):403-408. doi:10.1684/ers.2022.1683

<sup>11</sup> Loi No 61-842 relative à la lutte contre la pollution de l'air et des odeurs (2 août 1961).

Aujourd'hui, suite à la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie<sup>12</sup>, la surveillance de la qualité de l'air a été confiée par l'État à des associations agréées : les Aasqa<sup>13</sup>. 577 stations de mesure sont réparties sur le territoire national, qui peuvent suivre un ou plusieurs polluants, de manière continue ou ponctuelle (mesures fixes, mesures indicatives, estimations...). Les données sont ensuite collectées, analysées pour :

- Mieux documenter et caractériser la pollution atmosphérique (ex. composition chimique des particules fines)
- Vérifier le respect des valeurs réglementaires<sup>14</sup> et alerter le public lors de la survenue de pics de pollution<sup>15</sup> ;
- Alimenter les outils de modélisation numérique et prévenir les épisodes de pollution atmosphérique ;
- Participer à l'échange d'informations dans le cadre européen et favoriser ainsi une meilleure connaissance partagée.

### **Des polluants réglementés pour la protection de la santé**

Une dizaine de polluants atmosphériques est actuellement réglementée dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air avec des objectifs en terme de concentration définis par le Code de l'environnement<sup>16</sup> : le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), les oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>), le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), le monoxyde de carbone (CO), le benzène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des métaux lourds (cadmium, mercure gazeux, plomb, arsenic, nickel), l'ozone (O<sub>3</sub>) et les particules en suspension (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>)<sup>17</sup>.

Ces réglementations adoptent, à partir des lignes directrices de l'OMS<sup>18</sup>, des valeurs réglementaires pour ces polluants, incitant les pays à mettre en œuvre des actions en vue d'améliorer la qualité de l'air permettant de protéger la santé des populations. Un décret<sup>19</sup> vient compléter ces valeurs réglementaires, en concentration dans l'air, par des objectifs de réduction des émissions.

En France, comme dans d'autres pays industrialisés (ou occidentaux), la mise en œuvre de ces dispositifs a permis une amélioration globale de la qualité de l'air, avec une baisse des concentrations dans l'air de la majorité des polluants.

### **Les polluants émergents**

L'évolution des technologies peut avoir comme conséquence un accroissement des émissions ou des concentrations dans l'air ambiant de certains polluants peu ou pas émis jusqu'à présent. De même, l'évolution des connaissances peut contribuer à mettre en évidence une présence significative ou croissante dans l'air ambiant de certains polluants, ou de nouveaux effets toxiques sur la santé et/ou

---

<sup>12</sup> Loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (LAURE), No 96-1236 du 30 décembre 1996.

<sup>13</sup> Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air, financées principalement par l'État, des collectivités territoriales et par des entreprises qui émettent des substances surveillées.

<sup>14</sup> « Normes de qualité de l'air ambiant » définit à l'article R.221-1 du code de l'environnement

<sup>15</sup> Arrêté du 7 avril 2016 modifié relatif au déclenchement des procédures préfectorales en cas d'épisodes de pollution de l'air ambiant.

<sup>16</sup> Transposition des directives européennes 2004/107/CE (15 décembre 2004) et 2008/50/CE (21 mai 2008).

<sup>17</sup> Les particules dans l'air ambiant sont définies par leur diamètre aérodynamique en lien avec leur aptitude à pénétrer et demeurer plus ou moins profondément dans l'arbre respiratoire : les PM10 qui atteignent les bronchioles, les PM2,5 (particules fines) qui atteignent les alvéoles

<sup>18</sup> Nouvelles lignes directrices publiées le 22 septembre 2021.

<sup>19</sup> Décret n° 2017-949 du 10 mai 2017 fixant les objectifs nationaux de réduction des émissions de certains polluants atmosphériques

l'environnement. Ainsi, l'Anses signalait ainsi en 2018, deux éléments du groupe du platine (le palladium et le platine) comme polluants nécessitant, parmi différents polluants non réglementés pour la surveillance de la qualité de l'air, l'acquisition de données sanitaires. Jusqu'alors leur présence était connue à proximité des voies de circulation. Contre toute attente, une première étude menée à la demande de l'Ademe en milieu rural et forestier (2016) a montré que ces éléments « étaient détectables loin de leurs sources émettrices, avec des teneurs dans les mousses nettement supérieures à celles relevées dans les quelques études menées en Europe, au cours des vingt dernières années »<sup>20</sup>. C'est pourquoi Sébastien Leblond et Caroline Meyer proposent d'évaluer l'évolution des teneurs en platinoïdes dans l'environnement en France métropolitaine entre 2016 et 2021 et de développer un nouvel indicateur d'effets de l'exposition chronique des organismes aux polluants atmosphériques *via* l'identification de biomarqueurs métaboliques chez les mousses terrestres.

Dans ces travaux, l'Anses insistait tout particulièrement sur la mesure sur le long terme des particules ultrafines (PUF) et le carbone suie, compte tenu des enjeux sanitaires associées qui ont été confirmés en 2019<sup>21</sup>.

### **Les particules atmosphériques**

Dans l'air ambiant, la taille des particules varie de quelques nanomètres (nm) à plusieurs centaines de microns ( $\mu\text{m}$ ). Pour décrire le comportement de particules dans l'air, différents paramètres physiques peuvent avoir une importance, non seulement la taille mais aussi la densité et la forme des particules. Les particules inhalées peuvent pénétrer et demeurer plus ou moins profondément dans l'arbre respiratoire en fonction de leur taille.

L'Anses rappelait en 2009 qu'« il n'a pas été possible d'observer un seuil de concentration de particules en-dessous duquel aucun effet sanitaire ne serait constaté »<sup>22</sup>. Même à faible concentration, les particules fines sont nocives pour la santé humaine. Elles peuvent provoquer des irritations et des problèmes respiratoires chez les personnes sensibles. Elles sont aussi associées à une augmentation de la mortalité respiratoire et cardiovasculaires (affections respiratoires, maladies cardiovasculaires, cancers...). Enfin, le Centre international de Recherche sur le Cancer a classé la pollution de l'air ambiant extérieur dans son ensemble, comprenant les particules en suspension composant cette pollution atmosphérique, comme (cancérogène pour l'Homme (groupe 1). Si les effets sur la santé sont bien documentés, des interrogations subsistent sur les effets sur la santé en fonction d'autres composantes des particules. Ont-elles toutes la même toxicité en fonction de leur composition, de la diversité des sources d'émission, de leurs propriétés physiques ?...

Pour répondre à ces questions, l'Anses s'est attelé à évaluer le niveau de preuves associant des effets sur la santé à l'exposition aux particules de l'air ambiant selon leurs composés, leurs sources et leur taille. A l'issue de ce travail publiée en 2019<sup>23</sup>, l'Anses a recommandé de cibler en priorité, les particules ultrafines<sup>24</sup>, le carbone suie et le carbone organique, en complément des indicateurs de particules  $\text{PM}_{2,5}$  et  $\text{PM}_{10}$  actuellement en vigueur.

---

<sup>20</sup> Sébastien Leblond et Caroline Meyer, *Les teneurs en platinoïdes dans les mousses terrestres*, pp. 23-25.

<sup>21</sup> Anses, *Particules de l'air ambiant extérieur - Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie*, juillet 2019

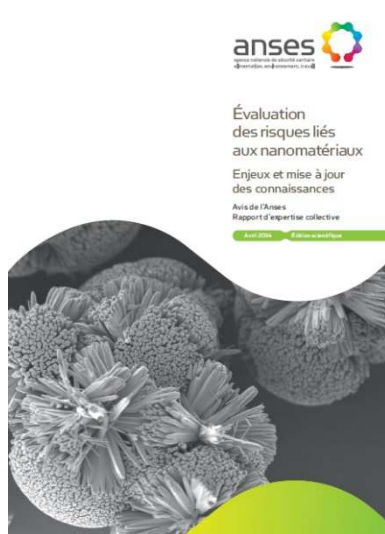
<sup>22</sup> Avis de l'Afsset, *Pollution par les particules dans l'air ambiant*, mars 2009, p. 3/8.

<sup>23</sup> Sans remettre en cause les preuves apportées par la littérature sur les effets sanitaires des  $\text{PM}_{10}$  et  $\text{PM}_{2,5}$  sans spéciation chimique ou répartition en source.

<sup>24</sup> Les particules dites ultrafines les plus nombreuses ont un diamètre inférieur à 100 nm (0,1  $\mu\text{m}$ ). Ces particules sont également désignées sous le vocable « nanoparticules », sachant que ce dernier reste néanmoins préférentiellement utilisé,

L'Anses soulignait également la nécessité de poursuivre les efforts de recherche sur les effets sur la santé des particules. Suite à ces recommandations, des recherches approfondies sur les mécanismes de toxicité de ces particules ont été financées par le PNR EST au cours de ces dernières années.

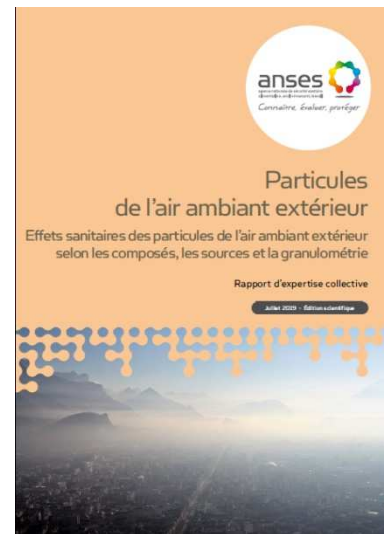
Plusieurs mécanismes potentiels ont été proposés pour interpréter les effets respiratoires des particules fines (stress oxydant, dommages à l'ADN...). Mais, selon Yann Landkocz, « peu d'études font référence à certains mécanismes tardifs comme la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) qui est par ailleurs fréquemment associée aux pathologies comme la fibrose et impliquée dans la migration des cancers ». Son projet<sup>25</sup> se situe dans la région des Hauts-de-France, au carrefour de l'Europe, où la problématique de la pollution par les particules fines est très prégnante (trafic routier, activité portuaire...).



**Illustration 5 : Évaluation des risques liés aux nanomatériaux (Anses Édition scientifique, avril 2014)**



**Illustration 6 : caractérisation des transferts de la pollution de l'air extérieur vers l'intérieur des bâtiments (Anses Édition scientifique, mai 2019)**



**Illustration 7 : Particules de l'air ambiant extérieur (Anses Édition scientifique, juil. 2019)**

Avec l'essor des nanotechnologies (nouvelle source d'exposition aux particules), le projet NanoMuc piloté par Françoise Pons « s'intéresse au mucus comme mécanisme de défense du poumon, mais également comme cible potentielle de la toxicité des nanoparticules dans l'appareil respiratoire »<sup>26</sup> à partir de trois types de modèles de complexité croissante.

De même, en ce qui concerne la pollution de l'air intérieur, Véronique André et Ivannah Pottier observent que la « multiplicité de sources d'émission et de composition des atmosphères intérieures expliquent les difficultés actuelles pour évaluer l'effet de ces mélanges complexes sur la santé »<sup>27</sup>. Elles proposent, en collaboration avec Valérie Lecreur, une méthodologie innovante (à l'interface air/liquide) pour étudier les effets d'une exposition répétée à un échantillon représentatif de polluants de l'air intérieur.

---

par la communauté scientifique, pour désigner les particules de diamètre inférieur à 100 nm issues des nanomatériaux manufacturés.

<sup>25</sup> Yann Landkocz, *Les effets des particules fines sur la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) dans les cellules pulmonaires*, pp. 15-17.

<sup>26</sup> François Pons, *L'interaction des nanoparticules avec le mucus pulmonaire*, pp. 17-20.

<sup>27</sup> Véronique André et Ivannah Pottier, *Les polluants de l'air intérieur : des mélanges complexes*, pp. 32-34.

En milieu professionnel, le renforcement de la réglementation oblige les entreprises à mettre en place des mesures de prévention adaptées pour protéger la santé des travailleurs. Comment évaluer les risques ? Quelle solution choisir ? Pour pouvoir proposer des solutions efficaces, il faut quantifier de façon objective le gain apporté par de telles solutions. Dans le secteur du bâtiment et des travaux publics (BTP) par exemple, réduire l'exposition à la silice cristalline<sup>28</sup> est « un défi – selon Alison Alazard - en raison de la multiplicité des tâches susceptibles d'exposer les salariés, des nombreux matériaux pouvant contenir de la silice cristalline et des conditions de travail variables »<sup>29</sup>. L'originalité de son projet consiste à tester les solutions de réduction des poussières selon une double approche (laboratoire et terrain) afin d'évaluer leur efficacité.

### Les agents biologiques dans l'air

Les contaminants biologiques de l'air incluent les moisissures, les pollens, les bactéries ou encore les virus. Les moisissures sont des champignons microscopiques dont le développement dans l'air extérieur est principalement lié au climat et à la végétation. Les pollens jouent un rôle essentiel dans la reproduction de la majorité des plantes.

D'origine naturelles, les moisissures et pollens sont cependant à l'origine de maladies respiratoires telles que l'asthme ou la rhinite. Il est difficile de quantifier de manière fiable le nombre de personnes réellement touchées par ces allergies. Selon certaines estimations, le nombre de personnes touchées par des pathologies allergiques respiratoires comme les rhinites saisonnières et l'asthme aurait doublé ces 20 dernières années dans les pays industrialisés : de l'ordre de 20% des enfants à partir de 9 ans et de 30% des adultes en France.



**Illustration 8 : État des connaissances sur l'impacts sanitaire des pollens et moisissures allergisants de l'air ambiant sur la population générale des départements et régions d'outre-mer (Anses, Édition scientifique, nov. 2017)**



**Illustration 9 : Polluants « émergents » dans l'air ambiant (Anses, Édition scientifique, juin 2018)**



**Illustration 10 : Impact sanitaire de l'exposition aux moisissures présentes dans l'air ambiant (Anses, Édition scientifique, juil. 2020)**

<sup>28</sup> Arrêté du 26 octobre 2020 fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes au sens du Code du travail.

<sup>29</sup> Alison Alazard, *La réduction des poussières de silice cristalline*, pp. 20-22.

En complément de la surveillance de la qualité de l'air opérée par les Aasqa, depuis 2016 est mis en place une surveillance des pollens et moisissures dans l'air ambiant notamment par le réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA).

Ce dispositif permet ainsi d'établir une carte de vigilance en temps réel et des bulletins d'informations transmis chaque semaine aux personnes particulièrement sensibles<sup>30</sup>. Des pistes d'amélioration ont été proposées par l'Anses à l'issue de ses expertises reposant notamment sur une pérennisation et optimisation du dispositif que ce soit en métropole et dans les départements et régions d'outre-mer (DROM).

### **Le développement des maladies respiratoires**

Les maladies liées à la pollution de l'air touchent principalement le système respiratoire : asthme et allergies, bronchopneumopathie chronique obstructive, cancer du poumon, fibrose pulmonaire... La plupart d'entre elles sont chroniques et elles ont des répercussions importantes sur la qualité de vie des personnes concernées, leur entourage, leur activité socio-professionnelle, mais aussi sur les coûts pris en charge par l'Assurance Maladie. Ces pathologies peuvent toutes évoluer, dans leurs formes sévères, vers l'insuffisance respiratoire qui résulterait du remodelage pulmonaire (altérations du processus de réparation tissulaire). Elles causent environ 30% des décès après 65 ans. Selon la Société de pneumologie de langue française (SPLF), près de dix millions de Français sont touchés par une maladie chronique des voies respiratoires<sup>31</sup>.

La cartographie établie par la CNAM, à partir des informations issues du système national des données de santé, permet d'appréhender les inégalités de santé respiratoires entre les départements français. « Avec l'âge et le sexe, les facteurs socioéconomiques – d'après Lucile Sesé et Hilario Nunes - sont ceux qui exercent la plus forte influence sur la santé ». Pour mieux comprendre les déterminants de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), ils proposent une stratégie originale, avec une étude de cohorte multicentrique, utilisant une approche de type « exposome »<sup>32</sup>.

De même, l'asthme est une maladie multifactorielle dont l'étiologie reste à ce jour encore mal comprise. Des facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques et leurs interactions sont impliqués dans l'apparition et l'expression de la maladie. Selon Rachel Nadif, « des recherches sont encore nécessaires pour correctement identifier ces facteurs, évaluer leurs parts respectives, et comprendre les mécanismes d'action par lesquels ils affectent la santé respiratoire »<sup>33</sup>. Son projet, financé par le PNR EST, s'appuie sur la cohorte Constances (la plus grande constituée en France en population générale) afin d'étudier les associations entre l'exposition aux moisissures et les différentes caractéristiques de l'asthme.

***En plus des effets sur la santé respiratoire***, ces dernières années, un nombre croissant d'études s'est intéressé aux effets de la pollution atmosphérique sur le diabète de type 2, sur la reproduction et le développement ainsi que sur les troubles neurologiques. « Depuis quelques années – affirme Claudine Berr – elle est ainsi reconnue comme un facteur de risque "modifiable" de la démence c'est-à-dire sur lequel il serait possible d'agir »<sup>34</sup>. Elle étudie cette hypothèse de la causalité, en partenariat avec

<sup>31</sup> États généraux de la santé respiratoire, 8 décembre 2021 : <https://splf.fr/ma-sante-respiratoire-2022/>

<sup>32</sup> Lucile Sesé et Hilario Nunes, *Exposome : la fibrose pulmonaire idiopathique comme modèle d'étude*, pp. 26-29.

<sup>33</sup> Rachel Nadif, *Moisissures de l'air intérieur et endotypes d'asthme*, pp. 35-36.

<sup>34</sup> Claudine Berr, *Risque de démence et pollution de l'air*, pp. 29-31.



Bénédicte Jacquemin, à partir des données et échantillons biologiques collectés dans la « cohorte des trois cités » (Bordeaux, Dijon et Montpellier).

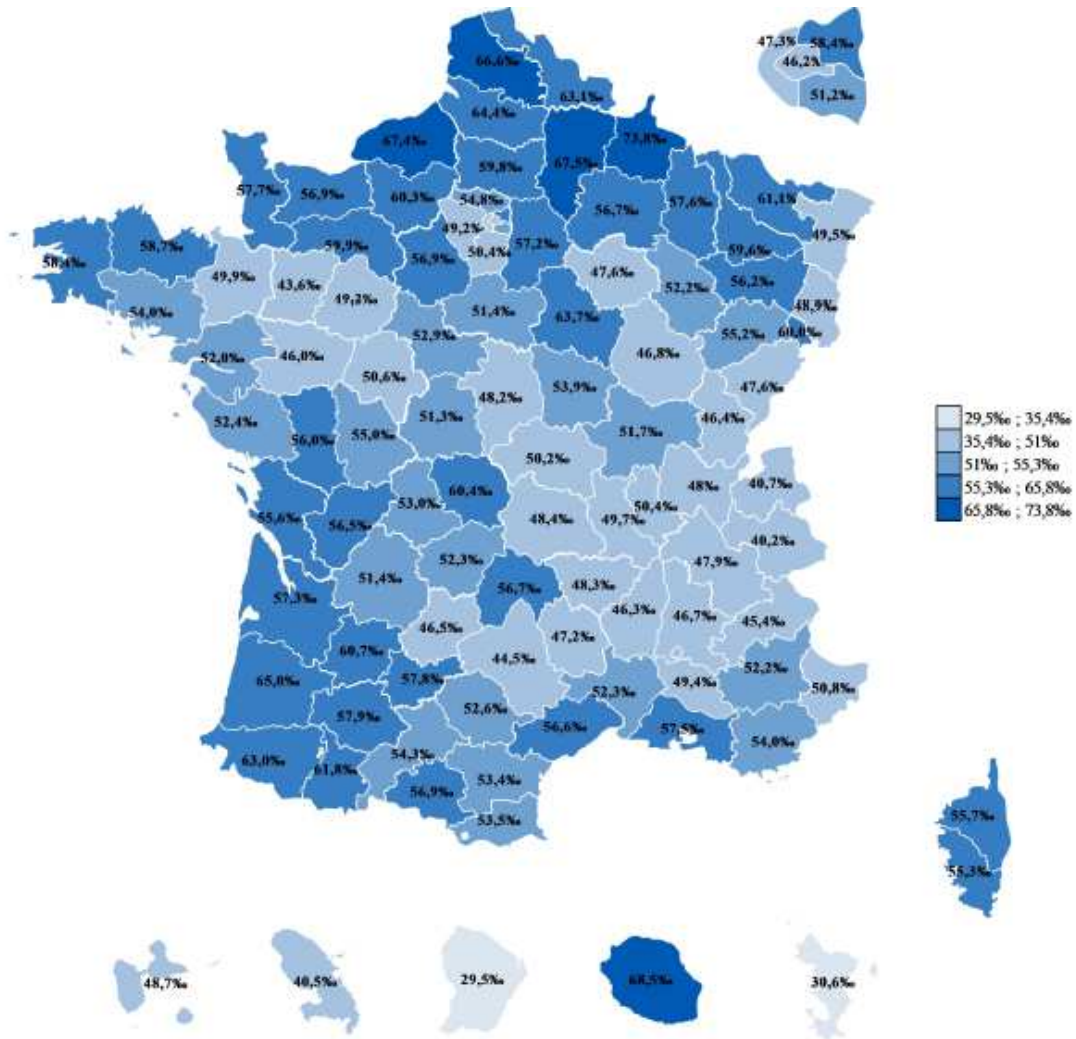


Illustration 11 : Prévalences standardisées des personnes prises en charge pour maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose) par département en 2020 (Source : CNAM, juil. 2022)

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

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

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

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

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

**Mots-clés :** particule atmosphérique, poumon, appareil respiratoire, pollution atmosphérique, transition épithélio-mésenchymateuse, cancer, trafic, particule fine PM<sub>2.5</sub>, stress oxydant, hydrocarbures aromatiques polycycliques

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

### Les Hauts-de-France

Dans cette région, les émissions de particules d'origine industrielle étaient évaluées à 4.700 tonnes en 2015<sup>35</sup>. De plus, la position de la région au carrefour de l'Europe en fait un

espace très influencé par des sources d'émission en lien avec le trafic routier, avec près de 7.100 tonnes de poussières émises par an. La région compte aussi une activité portuaire importante avec Dunkerque<sup>36</sup> et Calais<sup>37</sup>, deux villes parmi les plus touchées. Des travaux menés au laboratoire ont récemment montré que les émissions des bateaux à quai étaient susceptibles d'impacter les niveaux de particules fines (PM<sub>2.5</sub>) et ultrafines (PM<sub>1</sub>) avec une élévation de la concentration des niveaux en moyenne de 300% et 440% respectivement, sous le vent des émissions des bateaux.

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

### Les mécanismes d'action toxique des PM<sub>2.5</sub>

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

<sup>35</sup> Dreal, 2018.

<sup>36</sup> 3ème port français pour le trafic de marchandises.

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

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

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

### La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)

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

En fonction du processus biologique dans lequel la TEM est active, celle-ci peut être catégorisée en 3 types définis<sup>38</sup>. Outre la modification morphologique des cellules, ces critères couvrent certains marqueurs de surface ou spécifiques du cytosquelette ou des facteurs de transcription. Ainsi, il a été montré que des métaux, des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des aldéhydes et cétones présents dans la fumée de tabac pouvaient induire une réorganisation du cytosquelette. Mais, bien peu d'études ont porté, à ce jour,

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

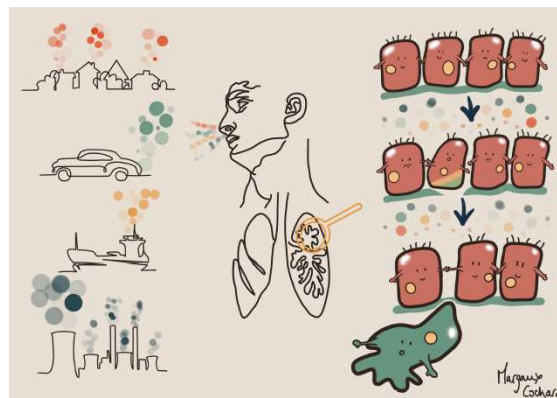


Illustration 12 : Le projet ToxTEM résumé (Margaux Cochard)

### Le projet de recherche : ToxTEM

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

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

### Méthodologie

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

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

En plus de l'étude de la composition en carbone organique/carbone élémentaire, en HAP et n-alcane, la caractérisation des PM<sub>2.5</sub> ciblait également des espèces comme les dibenzopyrènes, les HAPs nitrés et oxygénés<sup>39</sup>, mais aussi les phtalates et les bisphénols.

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

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

#### Publications :

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

## L'interaction des nanoparticules avec le mucus pulmonaire

Étude de l'interaction entre les nanoparticules et le mucus dans le poumon

**Françoise PONS**, UMR 7199, CNRS  
Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch

Équipes partenaires : **Luc Lebeau**, Université de Strasbourg, CAMB-VSAT, UMR 7199 – **Frédéric de Blay**, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Service de Pneumologie

Projet de recherche (en cours depuis 2021 – Durée : 40 mois) – Financement : 195.312 € – Contact : [pons@unistra.fr](mailto:pons@unistra.fr)

**Mots-clés** : pollution atmosphérique, particule atmosphérique, nanotechnologies, nanoparticule, poumon, épithélium pulmonaire, mucus, mucine, toxicité, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive

Nos voies respiratoires sont recouvertes d'une fine couche de mucus qui joue un rôle important de défense du poumon vis-à-vis des agressions environnementales. En effet, le mucus se comporte comme une barrière physique entre l'épithélium et les toxiques inhalés (ex. agents pathogènes, polluants chimiques, particules), et il permet l'élimination de ces agresseurs après piégeage ou solubilisation, grâce à la clairance mucociliaire<sup>1</sup>. Le projet NanoMuc s'intéresse au mucus comme mécanisme de défense du poumon, mais également comme cible potentielle de la toxicité des nanoparticules (NPs) dans l'appareil respiratoire.

### Le mucus pulmonaire

Le mucus est un gel viscoélastique complexe, constitué principalement d'eau (95%), de mucines, de sels inorganiques, de lipides, d'acides nucléiques et de débris cellulaires. Parmi ces constituants, les mucines, des

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

<sup>1</sup> Processus d'épuration au cours duquel le mucus remonte vers le pharynx où il est avalé ou expectoré.

protéines glycosylées<sup>2</sup> de haut poids moléculaire, jouent un rôle déterminant dans le rôle de défense du mucus. Composées d'un squelette protéique sur lequel sont fixées des chaînes glycanes<sup>3</sup>, ces mucines sont à l'origine de la viscoélasticité du mucus qui est essentielle au fonctionnement de la clairance mucociliaire. Leurs glycanes sont responsables de la séquestration des pathogènes, afin de permettre l'élimination de ces derniers par le mucus.

Dans les maladies des voies respiratoires (comme l'asthme ou la BPCO), le mucus peut devenir pathologique. En effet, sa production est augmentée, si bien qu'il tend à s'accumuler dans les voies respiratoires, ce qui contribue aux difficultés respiratoires, voire au décès, des patients<sup>4</sup>. La composition en mucines du mucus est altérée, ce qui conduit à une augmentation de viscoélasticité de ce dernier, empêchant le bon fonctionnement de la clairance mucociliaire<sup>5</sup>. La glycosylation des mucines peut également changer, ce qui peut favoriser une colonisation bactérienne, et donc une infection des voies respiratoires.

### Les nanoparticules et leurs effets sur le poumon

Avec l'essor des nanotechnologies, de plus en plus de NPs sont fabriquées par l'homme pour des applications dans des domaines toujours plus nombreux et variés, dont la chimie, l'alimentaire, la cosmétique, le secteur de l'automobile et la santé. Nouvelle source d'exposition aux particules, ces NPs sont pointées du doigt pour leurs effets sanitaires, notamment sur le poumon.

Les NPs manufacturées sont toxiques *in vitro* pour les cellules épithéliales et les macrophages<sup>6</sup> pulmonaires. Chez l'animal sain, leur inhalation et leur dépôt dans les voies respiratoires provoquent une inflammation du poumon. De plus, dans des modèles murins d'asthme, les NPs induisent une augmentation de la sensibilité allergénique, se traduisant par une aggravation de l'inflammation et du remodelage des voies aériennes. Des études récentes, dont le projet ICP-Nano<sup>7</sup>, ont montré un rôle déterminant des caractéristiques physico-chimiques (notamment, la charge et la densité de la charge) des NPs manufacturées dans la toxicité pulmonaire de ces dernières. Ces études ont aussi proposé des mécanismes à l'origine de cette toxicité.

Un rôle du mucus, protecteur ou délétère, dans la toxicité pulmonaire des NPs reste cependant peu exploré. Un piégeage des NPs manufacturées par le mucus a été décrit dans la littérature, ce qui va dans le sens d'un rôle protecteur de ce dernier. Mais, un changement des propriétés rhéologiques du mucus, susceptible de perturber la clairance mucociliaire, a également été observé sous l'effet de certaines NPs. De même, une augmentation de la production de mucus/mucines, pouvant conduire à une obstruction bronchique ou une perturbation de la fonction de barrière du mucus, a été mise en évidence dans modèles cellulaires ou animaux.

Ainsi, si le mucus pulmonaire est sans aucun doute un élément de défense important face aux NPs inhalées, des données de la littérature suggèrent que les NPs pourraient altérer les fonctions de ce mucus, et potentiellement lui conférer un rôle pathologique.

<sup>2</sup> Protéine liée avec un plusieurs glucide(s).

<sup>3</sup> Chaînes de polysaccharides comprenant de 6 à 18 unités saccharides.

<sup>4</sup> Des bouchons muqueux ont été décrits dans les voies respiratoires de patients décédés de crises d'asthme sévère.

<sup>5</sup> Un mucus trop visqueux ou trop élastique ne peut pas être correctement éliminé par les battements ciliaires.

<sup>6</sup> Cellules immunitaires (sentinelles) capables de phagocyter les agents pathogènes et les débris cellulaires.

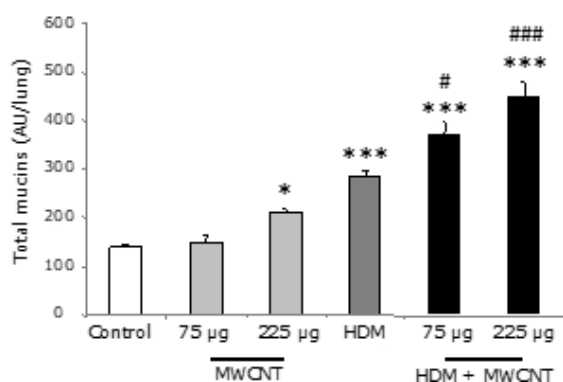
<sup>7</sup> Projet financé par le PNR EST (2015-05).

## Le projet de recherche : NanoMuc

Le projet NanoMuc vise à étudier les interactions entre les NPs et le mucus dans les voies respiratoires, par des approches expérimentales *in vitro* et *in vivo*.

Les questions posées à travers ce projet sont :

1. Quel est le rôle protecteur du mucus vis-à-vis de la toxicité pulmonaire des NPs ?
2. Y a-t-il un impact négatif des NPs sur les fonctions protectrices du mucus ?
3. Quelle est l'influence des caractéristiques physicochimiques des NPs sur leurs interactions avec le mucus ?



**Illustration 13 : Augmentation de la production de mucus par des nanotubes de carbone « MWCNT » mise en évidence par le dosage des mucines totales dans le broyat de poumon de souris exposées ou non à des allergènes d'acariens « HDM » (Crédits : Équipe V-SAT, UMR 7199)**

## Méthodologie

Ce travail est réalisé sur des NP carbonées de synthèse, appelées « carbon dots » (CDs), présentant des caractéristiques physicochimiques ciblées. Les CDs ont été choisis pour plusieurs raisons :

- Ils sont facilement produits par des approches dites « top-down »<sup>8</sup> ou « bottom-up »<sup>9</sup> ;

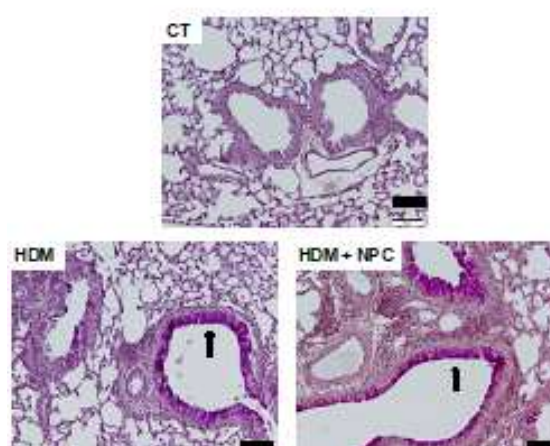
<sup>8</sup> À partir de structures macromoléculaires carbonées comme, par exemple, des nanotubes de carbone ou du graphite.

<sup>9</sup> À partir de précurseurs moléculaires comme le glucose ou l'acide citrique.

- Il est possible, en faisant varier les conditions de synthèse, d'obtenir des CDs de caractéristiques physicochimiques variées ;
- Les CDs sont solubles en milieu aqueux et chimiquement stables – ce qui facilite leur étude dans les systèmes biologiques, et surtout l'interprétation des résultats obtenus.

L'interaction de ces NPs avec le mucus est étudiée dans 3 types de modèles de complexité croissante :

- Modèles de mucus acellulaires : solutions de mucines commerciales, mucus produit à partir de cultures cellulaires, expectorations de patients atteints d'asthme ou de BPCO ;
- Modèles cellulaires : lignées cellulaires Calu-3 et NCI-H292 traitées ou non par des inducteurs de mucus ou cultivées à l'interface air-liquide ;
- Modèles murins : souris saines ou exposées à des allergènes inducteurs d'asthme.



**Illustration 14 : Augmentation de la production de mucus par des nanoparticules carbonées de densité de charges positives élevée « NPC » dans un modèle murin d'asthme aux allergènes acariens « HDM » mise en évidence par une coloration histologique – mucus en violet - sur des coupes de poumon (Crédits : Équipe V-SAT, UMR 7199)**

Les interactions mucus-NPs sont étudiées en recherchant :

- L'impact du mucus sur les caractéristiques physicochimiques des NPs, leur stabilité en milieu aqueux, leur internalisation cellulaire, ou leur toxicité ;
- L'impact des NPs sur la viscoélasticité du mucus, sa production, sa composition, ou ses propriétés de barrière.

Les résultats issus de ces différentes évaluations sont analysés et interprétés en fonction des caractéristiques physicochimiques des NPs.

### **Résultats préliminaires**

Les méthodologies développées au cours du projet ICP-Nano nous ont permis d'orienter efficacement nos synthèses de CDs, et d'obtenir des NPs présentant les caractéristiques ciblées en termes de chimie de surface, charge, densité de charge, hydrophobie/hydrophilie, et état d'agrégation. L'évaluation biologique de ces CDs est en cours.

## **La réduction des poussières de silice cristalline**

Étude sur la Maitrise d'Exposition aux particules de Silice cristalline lors d'opérations sur des matériaux de construction dans le domaine du BATiment

**Alison ALAZARD**, OPPBTP, Boulogne Billancourt et **Sébastien RITOUX**, CSTB, Champs-sur-Marne

Projet de recherche (en cours depuis 2021 – Durée : 30 mois) – Financement : 199 566 € – Contact : [alison.alazard@oppbtp.fr](mailto:alison.alazard@oppbtp.fr)

<b>Mots-clés</b> : exposition professionnelle, silice, bâtiment, prévention, poussière, aspiration à la source, réduction des dangers, béton, carrelage
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

L'étude de filière menée par l'Anses<sup>40</sup>, de 2015 à 2019, rend compte de la multitude des matériaux naturels et manufacturés utilisés dans le bâtiment contenant de la silice cristalline. La diversité des expositions professionnelles rend l'évaluation des risques souvent complexe.

### **Le secteur de la construction**

Selon l'Anses, entre 23 000 à 30 000 salariés seraient exposés, en situation de travail, à des niveaux de silice cristalline alvéolaire supérieurs aux valeurs réglementaires<sup>41</sup> parmi lesquels plus des deux tiers sont des salariés du secteur de la construction. De par la présence de silice dans la majorité des matériaux de construction (béton, briques, et certaines roches comme les granits et les marbres), les sources d'exposition lors d'opérations mécaniques ou manuelles sur ces matériaux, sont multiples. Or, avec le renforcement<sup>42</sup> de la réglementation et la mise en lumière des effets

---

<sup>40</sup> Anses, *Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline*, Avis et rapport d'expertise collective, Édition scientifique, avril 2019.

<sup>41</sup> Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

<sup>42</sup> En vue d'améliorer la protection des travailleurs, la publication de l'Arrêté du 26 octobre 2020 a ajouté les travaux exposants aux poussières de silice cristalline alvéolaire (issues des procédés de travail) à la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes.

sur la santé, la réduction des émissions de silice cristalline est un challenge pour les entreprises.

### Les solutions de réduction des poussières

Les principaux moyens pour réduire les émissions de poussières sont la captation à la source et le travail à l'humide. Néanmoins, peu de données sont disponibles pour évaluer leur efficacité, et les entreprises sont confrontées à des difficultés au moment du choix de la protection à mettre en œuvre. Réduire l'exposition aux poussières de silice cristalline dans le secteur du bâtiment est un défi, en raison de la multiplicité des tâches susceptibles d'exposer les salariés, des nombreux matériaux pouvant contenir de la silice cristalline et des conditions de travail variables.

### Le projet de recherche : EMESIBAT

L'objectif du projet EMESIBAT est d'étudier l'empoussièrement généré à la source lors de l'emploi de solutions de réduction des émissions (outils et moyens de protection collective). L'originalité du projet réside dans sa double approche : laboratoire et terrain. Les solutions sont testées dans un premier temps en laboratoire dans des conditions maîtrisées, et sont ensuite reproduites sur chantier.

### Méthodologie

Les solutions testées en laboratoire permettront de valider les méthodes de travail les plus performantes vis-à-vis de la réduction des émissions de silice cristalline pour ensuite être reproduites sur les chantiers. Elles permettront de définir, pour les situations investiguées<sup>43</sup>, les paramètres à respecter pour garantir la plus faible exposition possible. Le tableau ci-dessous présente les opérations et solutions de gestion retenues pour les essais en laboratoire.

Opération	Solution de gestion retenue
Perçage de béton	Poche de gel / foret plein
	Récupérateur de poussières / foret plein
	Foret creux (diamètres identiques au foret plein utilisé en référence)
Ponçage de béton	Meuleuse avec/sans carter de protection aspiration à la source
Découpe de carrelage	Disqueuse / rainureuse avec/sans capot de protection et aspiration

Illustration 15 : Situations de travail et nature des outils et solutions de gestion des émissions particulaires retenues

### Description du banc d'essai

Les essais seront réalisés dans le banc Aerotest du CSTB, qui consiste en un volume de 2,7m<sup>3</sup> surmonté d'une plateforme. Les sollicitations mécaniques sont réalisées en partie basse dans un caisson d'expérimentation. Un flux d'air ascendant achemine l'aérosol alors produit jusqu'à la métrologie installée sur la plateforme.

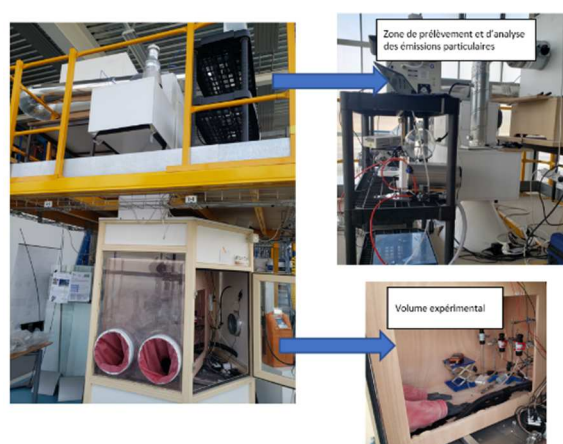


Illustration 16 : Banc d'essai Aerotest du CSTB (Crédits : CSTB)

<sup>43</sup> Performances d'abattement et de réduction des poussières associées à l'utilisation de machines-outils couramment employées (ex. disqueuse, perceuse, ponceuse) sur plusieurs matériaux.



### *Analyse et métrologie*

L'analyse des aérosols est réalisée par prélèvement sur filtre à l'aide d'analyseurs en temps réel. Les prélèvements sur filtre seront réalisés pour deux fractions de taille de particules : PM1 et PM4. Les filtres seront analysés par gravimétrie et par DRX<sup>44</sup>. Les analyseurs utilisés permettront la mesure de la concentration de particules en temps réel et une analyse de la distribution granulométrique de l'aérosol.

Cette approche permettra de renseigner, d'une part, le flux de particules de silice associé au couple matériau/sollicitation mécanique et d'autre part, la réduction de ce flux induite par l'utilisation de solutions de gestion.

L'ensemble des résultats issus des tests en laboratoire et sur chantier seront compilés dans un rapport d'étude. En complément un guide à destination des entreprises sera publié afin de promouvoir les bonnes pratiques et informer les entreprises.

De plus, les résultats des mesures réalisées sur chantier compléteront la base de données CARTO Silice de l'OPPBTP.



Illustration 17 : Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline (Anses, Édition scientifique, avril 2019)

<sup>44</sup> Analyse par Diffraction de Rayons X.

## Les teneurs en platinoïdes dans les mousses terrestres

**Sébastien LEBLOND et Caroline MEYER,**  
UAR PatriNat (OFB-MNHN-CNRS-IRD)

Équipe partenaire : **Alain Paris**, UMR 7245  
(CNRS-MNHN)

Projet de recherche (en cours depuis 2020 - Durée :  
32 mois) – Financement ADEME : 185 276 Euros –  
Contact : [sebastien.leblond@mnhn.fr](mailto:sebastien.leblond@mnhn.fr)

**Mots-clés** : indicateur, écosystème forestier, transport routier, pollution, toxicité, pollution atmosphérique, retombée atmosphérique, biosurveillance, platinoïde, mousse végétale, métabolome

Afin de limiter les émissions de trois polluants (monoxyde de carbone, oxydes d'azote et traces résiduelles d'hydrocarbures), de nombreux pays ont rendu depuis les années 1990, les pots catalytiques obligatoires pour les moteurs à essence ou diesel. Cependant, cette technologie génère de nouveaux problèmes de pollution par les métaux, parmi lesquels figurent les éléments du groupe du platine ou platinoïdes (PGE). Ces éléments sont connus (selon leur forme d'émission) pour être allergènes, cytotoxiques, mutagènes et cancérigènes.

Parmi les polluants non réglementés pour la surveillance de la qualité de l'air, l'Anses signalait ainsi en 2018, deux PGE (le palladium et le platine) comme polluants « émergents » dans l'air ambiant<sup>45</sup>.

### Les éléments du groupe du platine (PGE)

Jusqu'alors, les PGE étaient considérés comme présents principalement dans l'environnement immédiat des voies de circulation et donc peu susceptibles d'avoir un impact sanitaire sur les populations potentiellement exposées. À la

demande de l'Ademe, une première étude a été menée à l'échelle du territoire métropolitain en analysant les teneurs en palladium (Pd), platine (Pt) et rhodium (Rh) accumulées dans les mousses récoltées en 2016, en milieu rural et forestier.

Contre toute attente, ce projet a montré que les PGE étaient détectables loin de leurs sources émettrices, avec des teneurs dans les mousses nettement supérieures à celles relevées dans les quelques études menées en Europe, au cours des vingt dernières années.



**Illustration 18** : Le prélèvement des mousses avec des gants (Crédits : Sébastien Leblond)

### La biosurveillance

Pour caractériser les impacts sur les écosystèmes, des méthodes standardisées de biosurveillance se sont développées. La biosurveillance regroupe quatre concepts qui s'appliquent aussi bien aux espèces végétales qu'animales (homme compris) : biomarqueur, bioindication, biointégration<sup>46</sup> et bioaccumulation<sup>47</sup>. Ainsi, les informations qu'apportent ces différentes méthodes de biosurveillance sont à la fois qualitatives et quantitatives ; elles apportent des informations complémentaires aux méthodes physico-chimiques, notamment sur la biodisponibilité des contaminants.

<sup>46</sup> Ces trois concepts relèvent essentiellement de processus biologiques : ce sont des indicateurs d'effet.

<sup>47</sup> L'organisme utilisé sert de matrice pour le dosage des différents contaminants. Cette méthode permet d'obtenir des informations intégrées dans le temps.

<sup>45</sup> Anses, *Polluants « émergents » dans l'air ambiant*, Avis et rapport d'expertise collective, édition scientifique, juin 2018.

Parmi les espèces capables d'accumuler de grandes quantités de polluants, les mousses sont reconnues, de par leurs propriétés morphologiques et physiologiques<sup>48</sup>, comme d'excellents capteurs des métaux atmosphériques. Elles sont employées, depuis plus de trente ans, pour révéler l'évolution des contaminations au niveau européen.

### Le dispositif BRAMM

En France, le dispositif BRAMM<sup>49</sup> permet de cartographier et de modéliser les concentrations en contaminants métalliques et azotés dans des mousses forestières sur l'ensemble de la métropole. En fournissant des données quinquennales, ce dispositif permet de suivre les impacts des changements dans les process industriels sur les dépôts atmosphériques et de mettre en évidence l'augmentation de certains métaux non surveillés, mais dont les teneurs pourraient provoquer d'importants problèmes sanitaires comme les PGE, l'aluminium, le vanadium, etc.

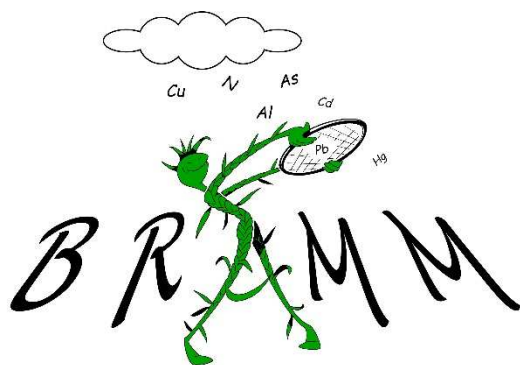


Illustration 19 : Logo du dispositif Bramm

Dans le cadre de ce dispositif, les teneurs relevées en palladium (Pd) sont supérieures à celles mesurées en 1999, 2003 et 2014 en bordure de différents types de routes<sup>50</sup> en Europe. Elles ont augmenté significativement,

<sup>48</sup> Absence de système racinaire et de tissus conducteurs développés.

<sup>49</sup> Biosurveillance des Retombées Atmosphériques Métalliques par les Mousses <https://bramm.mnhn.fr/>

<sup>50</sup> Entre deux et trente mètres.

entre 2016 et 2018, sur quinze sites péri-urbains proches de Paris et de Lyon.

### Le projet de recherche : BIPLatE

Selon leurs sources émettrices, la forme physico-chimique des PGE peut être diverse : particulaire, nanoparticulaire ou soluble. Bien que les mousses terrestres soient d'excellentes accumulatrices de contaminants métalliques atmosphériques, peu d'études mesurent les impacts chroniques aux niveaux écologique et sanitaire.

La présente étude se propose de caractériser la distribution spatiale et l'évolution temporelle du Pd, Pt et Rh dans les mousses en milieu rural et d'évaluer l'impact de ces contaminants sur leur propre métabolisme. Elle répond à quatre objectifs :

1. Évaluer l'évolution des teneurs en PGE dans l'environnement en France métropolitaine, entre 2016 et 2021 ;
2. Cartographier les teneurs en PGE et mettre ces données à disposition pour des études sur les effets à long terme des PGE sur la santé humaine et les écosystèmes ;
3. Apporter des premières réponses sur la toxicité des PGE à travers l'étude des effets sur le métabolome des mousses terrestres ;
4. Développer un nouvel indicateur d'effets de l'exposition chronique des organismes aux contaminants atmosphériques *via* l'identification de biomarqueurs métaboliques chez les mousses.

### Échantillonnage des mousses

À l'exception de quelques sites péri-urbains autour de grandes agglomérations (Paris, Lyon, Marseille), les sites de prélèvement des mousses sont des sites ruraux, sous couvert arboré. Ils sont éloignés des centres urbains et industriels, localisés à plus de trois cents mètres des grandes voies de circulation et à plus de cent mètres des routes secondaires et des maisons isolées.

Des échantillons de 2 espèces de mousses (*Hypnum cupressiforme* Hedw. et *Pseudoscleropodium purum* (Hedw.) M.Fleisch.) ont été prélevés sur 405 sites en mai et juin 2021.

### Résultats préliminaires

Les premiers résultats montrent que les valeurs de concentration en Pd sont quantifiables dans tous les échantillons, celle du Pt et Rh dans respectivement 96,8 % et 93,8 % des échantillons. La cartographie des teneurs en Pd, Pt et Rh met en évidence des zones géographiques plus contaminées en relation avec 2 sources émettrices : le trafic et l'industrie.

L'étude de l'évolution temporelle des teneurs entre 2016 et 2021, réalisée sur les 359 sites communs (sites avec le même biotope et la même espèce de mousse prélevée entre 2016 et 2021), met en évidence une augmentation statistiquement significative des teneurs pour les 3 éléments (figure ci-dessous). Le nombre de valeurs inférieures à la limite de quantification ( $LQ = 0,0002 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) diminue fortement et passe de 131 à 10 pour le Pt et de 291 à 23 pour le Rh.

Les analyses métabolomiques ont été réalisées sur tous les échantillons. Chaque échantillon est caractérisé par 15899 analytes qui correspondent à autant de variables du métabolisme utilisées ensuite dans les analyses statistiques.

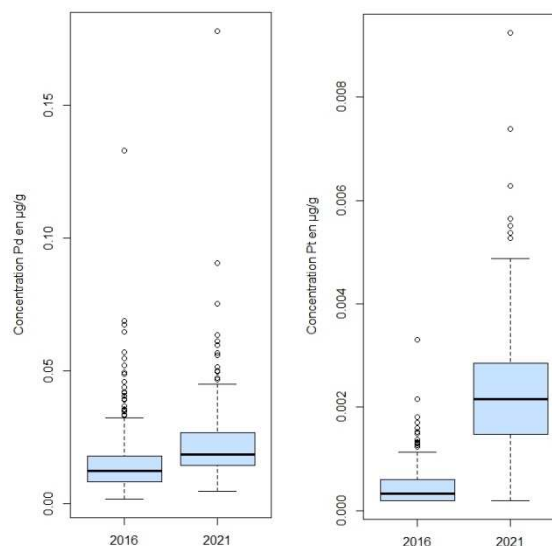


Illustration 20 : Teneurs en palladium

Illustration 21 : Teneurs en platine

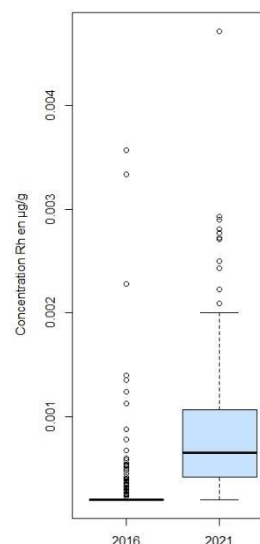


Illustration 22 : Teneurs en rhodium dans les 359 sites communs des campagnes 2016 et 2021

## Exposome : la fibrose pulmonaire idiopathique comme modèle d'étude

Influence des facteurs socioéconomiques et environnementaux sur l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique

**Lucile SESÉ et Hilario NUNES**, Unité de Recherche Clinique (URC) de l'hôpital Avicenne

Équipes partenaires : **Isabella Annesi-Maesano**, laboratoire d'Épidémiologie des Maladies Allergiques et respiratoires, IPLESP, Inserm UMR-S-1136, UPMC Sorbonne-Université – **Christophe Paris**, Service de Pathologies Professionnelles et Environnementales, CHU de Rennes – **Catherine Cavalin**, Institut de Recherche Interdisciplinaire en Sciences Sociales (IRISSO)

Projet de recherche (en cours depuis 2019 – Durée : 40 mois) – Financement : 199 181€ – Contacts : [hilario.nunes@aphp.fr](mailto:hilario.nunes@aphp.fr) / [lucile.sese@aphp.fr](mailto:lucile.sese@aphp.fr)

**Mots-clés** : environnement, exposition, pollution atmosphérique, pollution domestique, exposition professionnelle, pathologie de l'appareil respiratoire, fibrose pulmonaire idiopathique, inégalités sociales, facteurs socio-économiques, vulnérabilité, fibrose pulmonaire, stress oxydant, dioxyde azote, ozone, particule fine

En médecine, l'adjectif « idiopathique » qualifie une maladie dont on ne connaît pas l'origine. C'est une maladie qui n'est ni la conséquence ni la complication d'une autre ; elle existe en elle-même. Parmi les affections du système respiratoire, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente et la plus grave des pneumopathies intersticielle diffuses (PID) fibrosantes. Son pronostic est mauvais avec une espérance de vie d'environ trois à cinq ans (après le diagnostic) et peu d'options thérapeutiques.

En France, sa prévalence est estimée à 8,2 pour 100.000 : soit, 5.000 à 6.000 patients<sup>51</sup> atteints de cette maladie. Mais ces dernières années, une augmentation nette du nombre de nouveaux cas a été constatée et cette tendance pourrait s'amplifier avec le vieillissement de la population - la FPI débutant généralement après 60 ans. Cette maladie peut ainsi être considérée comme un modèle pour mieux comprendre et prendre en charge l'ensemble des PID fibrosantes progressives, toutes invalidantes.

### La fibrose pulmonaire idiopathique

Les mécanismes et les troubles à l'origine de la FPI sont encore méconnus. Cette pathologie pourrait être due à une cicatrisation aberrante de l'épithélium alvéolaire, faisant suite à des micro-agressions répétées d'origines diverses. Son évolution comporte plusieurs phases :

- Une période de progression de la maladie pré-clinique c'est-à-dire sans symptômes alertant le patient<sup>52</sup> ;
- Une période symptomatique, avec une phase pré- et post-diagnostique.

Alors que la majorité des patients connaissent un déclin relativement lent de leur fonction respiratoire aboutissant à une insuffisance respiratoire terminale, certains restent stables ou, au contraire, s'aggravent d'emblée rapidement. Une minorité<sup>53</sup> développe des épisodes graves de détérioration brutale et inexpliquée ou exacerbations aiguës, qui grèvent le pronostic.

### Les facteurs socioéconomiques et environnementaux

Bien que d'origine non encore élucidée, certaines expositions sont associées à un risque

<sup>51</sup> Pr. Vincent Cottin, *Fibrose pulmonaire idiopathique*, PNDS, Centre de Référence des maladies pulmonaires rares, juil. 2021, p. 5.

<sup>52</sup> Où seules des anomalies radiologiques sont présentes.

<sup>53</sup> Environ 10% à un an et 20% à trois ans.

accru de FPI : fumée de tabac<sup>54</sup>, expositions professionnelles aux poussières de métaux, minérales (dont la silice cristalline), organiques, de bois et d'amiante... Ces dernières années, plusieurs travaux se sont intéressés au rôle de certains polluants atmosphériques (ex. ozone, dioxyde d'azote) dans la survenue d'une exacerbaton aiguë de FPI. Or, les types d'expositions aux aérocontaminants sont fortement liés au niveau socioéconomique.

Avec l'âge et le sexe, les facteurs socioéconomiques sont ceux qui exercent la plus forte influence sur la santé, notamment sur les maladies respiratoires chroniques (ex. asthme). De même, les personnes de conditions socioéconomiques les plus défavorables atteintes d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'un cancer du poumon ont une mortalité et une morbidité significativement plus élevées. Mais, il existe peu de données, à ce jour, sur le rôle des facteurs socioéconomiques dans la FPI.

À partir de la cohorte multicentrique prospective française COFI<sup>55</sup>, nous avons :

- Confirmé que la survenue d'une exacerbaton aiguë de FPI était associée à une augmentation du niveau moyen d'ozone ;
- Montré, pour la première fois, que la mortalité globale des patients atteints d'une FPI était associée à un niveau accru d'exposition cumulée aux particules fines<sup>56</sup> PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub>.
- Montré, pour la première fois, que les patients avec une FPI vivant dans des zones géographiques à faible revenu étaient plus susceptibles d'être d'origine non européenne, d'être exposés professionnellement et d'avoir une exposition cumulée aux PM<sub>2,5</sub> plus élevée

que les FPI vivant dans des zones géographiques à revenu supérieur<sup>57</sup>.

Il a été démontré que les expositions associées à la FPI sont d'origine et de nature diverses, et que les patients présentent des expositions multiples. Il existe possiblement un effet synergique entre elles qu'il serait très important d'appréhender. D'autre part, des expositions particulièrement anciennes pourraient être impliquées dans la fibrogenèse. De plus, dans la FPI, les niveaux d'expositions rapportés sont plus faibles que ceux décrits au cours des pneumoconioses (asbestose, silicose). Enfin, peu de données sont disponibles à ce jour sur la pollution en milieu intérieur dans cette population de patients.

L'arrivée des capteurs de pollution portables à faible coût est une avancée dans ce domaine. Au cours des dernières années, l'appréhension de l'étude des maladies a évolué, passant d'une approche restreinte "une exposition, une maladie" à un concept plus large avec l'étude d'autres facteurs associés, l'exposome. Les nouvelles approches épidémiologiques de type exposome nous offrent l'opportunité d'intégrer ces différentes dimensions (des expositions multiples, potentiellement de faible niveau mais synergiques, sur une durée prolongée, y compris anciennes, et dans une situation éventuelle de vulnérabilité individuelle). Il s'agit d'une nouvelle approche d'épidémiologie étiologique avec pour objectifs d'identifier la place des facteurs environnementaux au sens large dans l'incidence des maladies chroniques non transmissibles. L'exposome a été initialement défini comme la totalité des expositions subies par un individu au cours de sa vie et de l'impact sur la santé de ces expositions

<sup>54</sup> 63% des patients sont d'anciens fumeurs et 7% des fumeurs actifs.

<sup>55</sup> Cohorte Fibrose : 236 patients (185 hommes et 51 femmes) atteints d'une FPI suivis pendant cinq ans.

<sup>56</sup> Sesé L. Thorax 2018.

<sup>57</sup> Sesé L. Respir Med 2021.

## Le projet de recherche : EXPOSOMFPI

Nous faisons l'hypothèse qu'un niveau socioéconomique défavorisé et/ou l'exposition à divers polluants aériens environnementaux (intérieurs et extérieurs) et/ou professionnels pourraient jouer un rôle majeur dans l'histoire naturelle<sup>58</sup> de la FPI. De plus, nous faisons aussi l'hypothèse que l'effet délétère des expositions pourrait être modulé par une susceptibilité individuelle. Ainsi, la grande originalité de notre projet est de proposer une approche intégrative de type « exposome », portant à la fois sur les facteurs socioéconomiques, environnementaux extérieurs et domestiques, ainsi que professionnels.

### *Methodologie*

Le projet EXPOSOMFPI est une étude de cohorte prospective multicentrique incluant 200 patients atteints de FPI, dont un sous-groupe de 30 patients qui porteront un capteur de pollution portable et seront suivis par des spiromètres à domicile (étude OBIWAN). Un suivi longitudinal de 24 mois est prévu. Les expositions professionnelles et environnementales (pollution de l'air extérieur et intérieur), les indicateurs socio-économiques et certaines composantes biologiques seront analysés. Les expositions liées aux activités professionnelles actuelles et passées sont estimées grâce à un questionnaire détaillé. A partir d'une consultation téléphonique les types et les niveaux d'exposition sont évalués par un hygiéniste industriel et un spécialiste des maladies professionnelles. Pour l'amiante et la silice, des matrices d'exposition professionnelle sont utilisées. Les expositions à la pollution de l'air extérieur et intérieur sont collectées à partir de stations de surveillance de la qualité de l'air à proximité de l'adresse résidentielle, et en plus de capteurs de pollution portables pour un sous-groupe de

patients. Les indicateurs socio-économiques sont estimés à l'aide d'un questionnaire dédié comprenant le revenu individuel et celui du ménage, les catégories socioprofessionnelles, le niveau d'éducation et l'assurance maladie. Des échantillons de sang pour les biomarqueurs de la FPI, les principaux marqueurs de susceptibilité connus (polymorphismes génétiques de MUC5B, TOLLIP, GSTT1, et longueur des télomères) sont collectés et conservés. Toutes les mesures des expositions chroniques et cumulatives seront corrélées avec l'ensemble de l'histoire naturelle de la FPI, y compris la gravité de la maladie à l'inclusion, la survenue d'exacerbation aiguë et la survie sans progression. Ainsi une approche holistique de type exposome pourra pour la première fois être étudiée dans cette pathologie.

Ce projet collaboratif est composé de plusieurs équipes expertes : l'équipe 1 qui coordonne l'étude composé de pneumologues expert dans 16 centres hospitaliers qui sont des centres de référence ou compétence des maladies pulmonaires rares ; l'équipe 2 (épidémiologistes) pour les expositions environnementales à la pollution ; l'équipe 3 (pathologistes professionnels) pour les expositions professionnelles et l'équipe 4 (Science Po) pour l'étude socioéconomique de la cohorte.

### *Résultats préliminaires*

Actuellement 121 patients ont été inclus dans EXPOSOMFPI à l'échelle nationale et 12 patients sont appareillés d'un capteur de pollution portable avec un spiromètre portable (sous-groupe de patients de l'étude OBIWAN). Quatre patients ont terminé l'étude avec les objets connectés. On constate une bonne observance de la spirométrie à domicile hebdomadaire avec l'absence de données manquantes. L'exécution des spirométries a nécessité pour 2 patients une nouvelle éducation à la réalisation des courbes. D'autre part en moyenne les patients ont eu besoin de

<sup>58</sup> Description des différentes manifestations de la maladie et de son évolution en l'absence de tout traitement.

changer 3 fois leur capteur de pollution portable qui ne transmettait plus de données. Il s'agit de la première étude qui évalue l'exposition individuelle chez des patients avec une maladie respiratoire sur une si longue période, à savoir un an. Les analyses de corrélations entre les variations de la capacité vitale forcée (mesurée par spirométrie) et les données du capteur de pollution sont en cours.

## Risque de démence et pollution de l'air

Effets de la POLLution de l'air sur le risque de Démence et sur ses Marqueurs biOlogiqueS dans la cohorte des 3C

**Claudine BERR**, Institut des Neurosciences de Montpellier (INM, Inserm U1298), Université de Montpellier, Montpellier

Équipe partenaire : **Bénédicte Jacquemin**, Inserm, IRSET UMRS 1085 - Rennes

Projet de recherche (depuis 2019 - Durée : 4 ans) –

Financement : 169.824 € – Contact :

[claudine.berr@inserm.fr](mailto:claudine.berr@inserm.fr)

<p><b>Mots-clés</b> : pollution atmosphérique, air, particule fine, dioxyde azote, , mélange, exposition, facteur risque, démence Alzheimer, trouble cognitif, cohorte, biomarqueur, épidémiologie, Bordeaux, Dijon, Montpellier</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Des études récentes ont suggéré qu'en plus d'accroître le risque de développer des maladies pulmonaires et cardiovasculaires, la pollution de l'air pouvait accélérer le déclin de la fonction cognitive, un des signes avant-coureurs d'une pathologie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer et d'autres démences. Depuis quelques années, la pollution de l'air est ainsi reconnue comme un facteur de risque « modifiable » de la démence, c'est-à-dire sur lequel il serait possible d'agir *via* des changements, par exemple, dans la réglementation qui encadre les niveaux de pollution tolérés.

### Le risque de démence

La démence est un terme générique utilisé en médecine pour désigner un ensemble de symptômes ou de manifestations cliniques qui affectent les fonctions cérébrales : dégradation de la mémoire, du raisonnement, du langage, de l'orientation... Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, la maladie d'Alzheimer serait à l'origine de 60 à 70% des cas de démence,



selon l’OMS<sup>59</sup> – les autres formes de démence étant principalement vasculaires ou mixtes.

La démence évolue de manière progressive et variable selon les personnes. C’est un syndrome complexe qui résulte de lésions dans le cerveau : présence de plaques séniles (ou amyloïdes) à l’extérieur des neurones, dégénérescence neurofibrillaire, atrophie cérébrale... dont les causes sont incertaines.

Si le risque de développer une démence augmente avec l’âge, la plupart des cas ne sont ni héréditaires ni liés à la génétique. Des études, comme celle initiée par la commission du *Lancet* sur la prévention de la démence (2017), ont permis d’identifier des facteurs de risques « modifiables »<sup>60</sup> (sociaux, comportementaux, environnementaux...) parmi lesquels figure la pollution de l’air. En agissant sur ces facteurs, sous l’hypothèse que l’association avec la démence serait causale, 40% des cas de démences pourraient ainsi être évités ou retardés. Mais les résultats sur l’association entre pollution et démence doivent être confirmés tout comme sa plausibilité biologique

### L’étude des 3 cités (3C)

Pendant plus de douze ans, 9.294 personnes âgées de plus de 65 ans ont été régulièrement suivies dans trois villes<sup>61</sup> (Bordeaux, Dijon et Montpellier) pour déterminer le lien entre les maladies vasculaires et la maladie d’Alzheimer. Elles ont bénéficié d’examens approfondis et répétés, notamment des fonctions cognitives dans trois domaines : la mémoire, la fluidité de l’expression orale et la capacité à prendre des décisions.

<sup>59</sup> Démence, principaux faits : <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/dementia>

<sup>60</sup> The Lancet, *Prévention, intervention et soins en matière de démence*, rapport de 2020 : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

<sup>61</sup> En savoir plus : <https://the-three-city-study-3c.com/>

### Le projet de recherche : PoDéMos

L’objectif principal de PoDéMos est d’étudier les effets de l’exposition à la pollution atmosphérique sur le risque de démence et d’explorer la plausibilité biologique de ces effets. Nous proposons également d’étudier :

- Comment le fait de vivre dans un quartier défavorisé peut amplifier ou modérer le lien entre la pollution de l’air et le risque de démence ;
- L’impact de l’exposition à la pollution de l’air sur les biomarqueurs de la démence: données d’imagerie cérébrale et biomarqueurs sanguins
- Dans quelle mesure les modifications observées sur les biomarqueurs peuvent expliquer le lien entre pollution de l’air et risque de démence.

### Méthodologie

À partir des données et échantillons biologiques collectés dans la cohorte épidémiologique 3C :

- Nous avons pu suivre l’évolution des fonctions cognitives et établir un diagnostic fiable de démence dans une cohorte très bien caractérisée, riche en informations sur les facteurs de confusion potentiels<sup>62</sup>(par exemple, présence de l’allèle E4 de l’apolipoprotéine E) et médiateurs (biomarqueurs de démence).
- Nous utilisons des modèles de pollution atmosphérique (LUR) disponibles à une échelle très fine pour l’ouest de l’Europe<sup>63</sup> afin d’estimer l’exposition au niveau individuel de chaque polluant à l’adresse du domicile. Nous nous intéressons à trois polluants liés au trafic routier: les particules fines dont le diamètre est inférieur à 2,5 microns (PM<sub>2,5</sub>), le dioxyde d’azote (NO<sub>2</sub>) et le Carbone Suie (CS).

<sup>62</sup> Ex. éducation, statut socio-économique, vivre dans un quartier défavorisé, comportements de vie, facteurs de risque vasculaires...

<sup>63</sup> Dérivés de la base européenne AirBase v8.

Nous pouvons étudier les mécanismes sous-jacents entre la pollution de l'air et la démence en effectuant des analyses de médiation.

### Résultats préliminaires

- 1- Nous avons pu montrer qu'une augmentation de 5µg par m<sup>3</sup> de l'exposition moyenne aux PM<sub>2.5</sub> sur une période de 10 ans est associée à une augmentation de 20% du risque de développer une démence<sup>64</sup>. En revanche, nous n'avons pas observé d'associations entre des expositions élevées au carbone suie ou au NO<sub>2</sub> et un risque plus important de développer une démence. Ce résultat est le premier obtenu dans le domaine sur une population française et il n'est pas modifié quand on prend en compte les caractéristiques socio-économiques de l'environnement de vie.
- 2- Sous l'hypothèse de causalité, nous avons pu quantifier le nombre attendu de cas de démence évités dans le cadre de différentes interventions hypothétiques avec des réductions des PM<sub>2.5</sub>, résultats illustrant les avantages substantiels possibles de la réduction de la pollution de l'air dans la prévention de la démence<sup>65</sup>.
- 3- Nos analyses suggèrent aussi un lien entre une exposition à de plus fortes concentrations de PM<sub>2.5</sub> et un déclin plus rapide des performances globales de cognition (orientation, attention, mémoire et langage). Ils confirment des résultats antérieurs pour les particules PM<sub>2.5</sub> et ne sont pas en faveur d'une association avec d'autres composés, relativement peu étudiés ou rapportés dans les publications antérieures<sup>66</sup>.
- 4- Nous avons également étudié les relations entre exposition à la pollution atmosphérique et des marqueurs des

lésions cérébrovasculaires observables avant l'apparition des troubles cognitifs, les hypersignaux de la substance blanche (HSB), à partir des IRM acquises à l'inclusion pour 444 participants de Montpellier. Nous avons observé une association entre exposition aux PM<sub>2.5</sub> et augmentation du volume d'HSB dans le lobe temporal, qui est une des zones du cerveau les plus précocément atteintes dans la maladie d'Alzheimer. Aucune association significative n'a été observée avec les deux autres polluants<sup>67</sup>.

### Publications :

Mortamais M, Gutierrez LA, de Hoogh K, Vienneau D, Carrière I, Letellier N, Helmer C, Gabelle A, Mura T, Benmarhnia T, Jacquemin B, Berr C. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of dementia: results of the prospective Three-City study. *Environ Int.* 2021 Mar;148:106376. doi: 10.1016/j.envint.2020.106376. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484961

Duchesne J, Gutierrez LA, Carrière I, Mura T, Chen J, Vienneau D, de Hoogh K, Helmer C, Jacquemin B, Berr C, Mortamais M. Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: results of the prospective Three-City cohort study. *Environ Int.* 2022 Feb 3;161:107118. doi: 10.1016/j.envint.2022.107118. Online ahead of print. PMID: 35147081 (IF 2020 =8.62)

Letellier N, Gutierrez LA, Duchesne J, Llango S, Helmer C, Berr C, Mortamais M, Benmarhnia T. Air quality improvement and incident dementia: effects of observed and hypothetical reductions in air pollutant using parametric g-computation. *Alzheimer's Dement.* 2022 ;18:2509–2517. doi: 10.1002/alz.12606. PMID: 35142029 (IF2020 =21.56)

<sup>64</sup> Mortamais et al 2021.

<sup>65</sup> Letellier et al 2022.

<sup>66</sup> Duchesne et al 2022.

<sup>67</sup> Duchesne J, Carrière I, Artero S, Brickman AM, Chen J, Vienneau D, de Hoogh K, Jacquemin B, Berr C, Mortamais M. Ambient air pollution exposure and cerebral white matter hyperintensities: a cross-sectional analysis in the Three-City Montpellier study. *Environmental Health Perspectives*, Under Revision.

## Les polluants de l'air intérieur : des mélanges complexes

Toxicité pulmonaire *in vitro* de mélanges complexes de polluants de l'air intérieur : effets d'une exposition répétée à l'interface air-liquide (IAL)

**Dr Véronique ANDRÉ et Dr Ivannah POTTIER**, ABTE EA4651, équipe "Toxicologie de l'Environnement Milieux Aériens et Cancers" (ToxEMAC), Université de Caen

Équipe partenaire : **Dr Valérie Lecureur**, IRSET UMR-INSERM 1085

Projet de recherche (en cours depuis avril 2020 - Durée : 5 ans) – Financement ADEME : 195.572 € - Contact : [veronique.andre@unicaen.fr](mailto:veronique.andre@unicaen.fr)

**Mots-clés** : toxicité *in vitro*, poumon, mélange de polluants, air intérieur, expositions répétées, cellules bronchiques, macrophages

Les polluants de l'air intérieur sont émis par de nombreuses sources : air extérieur, matériaux de construction, appareils de combustion, ameublement, produits d'entretien ou biocontaminants. Ils dépendent également du mode de vie des occupants (tabagisme, présence d'animaux domestiques, système d'aération non opérationnel...). Ils peuvent être d'origine :

- Chimique (composés organiques volatils, oxydes d'azote, monoxyde de carbone, hydrocarbures aromatiques polycycliques, phtalates, retardateurs de flamme bromés...);
- Biologique (moisissures, allergènes d'acariens ou issus d'animaux domestiques, pollens...);
- Physique (particules, amiante, fibres minérales artificielles...).

Cette multiplicité de sources d'émission et de composition des atmosphères intérieures expliquent les difficultés actuelles pour évaluer l'effet de ces mélanges complexes sur la santé.

Comment mesurer et appréhender la toxicité pulmonaire de ces mélanges ?

## Le matériau standard de référence : SRM 2585

En ce qui concerne les pollarmosphériques d'origine urbaine ou issus de moteurs diesel, il existe des méthodes de référence dites « standardisées », basées sur des échantillons homogènes<sup>68</sup>.

Le standard SRM 2585 « *Organic contaminants in house dust* » a pour sa part été obtenu à partir de poussières récoltées dans différents lieux d'habitation (maisons et hôtels) dans plusieurs états des Etats-Unis entre 1993 et 1994 ; il contient au moins 167 substances appartenant à 7 familles chimiques de toxiques aux mécanismes d'action différents<sup>69</sup>. De ce fait, il constitue un échantillon représentatif des polluants en milieu intérieur, de composition chimique déterminée et actualisée.

La toxicité pulmonaire de ce matériau de référence n'a été que très peu étudiée à ce jour. Or, l'inhalation de polluants de l'air intérieur contribue à l'apparition de pathologies respiratoires aiguës ou chroniques, en association avec la pollution atmosphérique.

## Les modèles cellulaires

Pour évaluer le rôle de la pollution de l'air intérieur dans le développement des maladies chroniques respiratoires (asthme ou BPCO), il est nécessaire expérimentalement de se rapprocher au mieux des conditions réelles d'exposition, c'est-à-dire en exposant de manière répétée des modèles cellulaires pertinents à de faibles concentrations de

<sup>68</sup> Ex. SRM 2786, 1649b, 1648a et 2975.

<sup>69</sup> Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), Polychlorobiphényles (PCB), Pesticides organochlorés, Retardateurs de flamme polybromés (PBDE), Retardateurs de flamme phosphorés, Acides perfluoroalkyles (PFAA) et Muscs polycycliques.

mélanges complexes prélevés dans des habitations.

Les modèles cellulaires utilisés classiquement en toxicologie de l'inhalation sont des lignées cellulaires pulmonaires humaines tumorales, telles que les cellules alvéolaires A549, ou rendues immortelles telles que les cellules bronchiques BEAS-2B. Cependant, les cultures primaires de cellules pulmonaires constituent maintenant des modèles attractifs pour l'analyse des effets biologiques des substances toxiques inhalées, car plus représentatifs de l'organisation cellulaire *in vivo*. Les cellules NHBE<sup>70</sup> sont de plus en plus utilisées car, maintenues à l'interface air-liquide (ALI), elles se différencient en cellules épithéliales, en cellules ciliées dotées de battements et en cellules produisant du mucus, reconstituant un pseudo-épithélium trachéo-bronchique fonctionnel. Elles conservent également des activités métaboliques similaires à celles présentes dans le tissu pulmonaire. Enfin, la culture en ALI permet d'exposer ces cellules aux polluants par nébulisation, évitant d'immerger le pseudo-épithélium sous une colonne de liquide qui ne correspond pas à la spécificité du tractus respiratoire, ouvert à l'air. C'est ce modèle différencié que nous utilisons déjà au laboratoire.

Dans le tractus respiratoire, les cellules macrophagiques jouent également un rôle clé dans la réponse aux polluants particuliers, notamment en ce qui concerne leur clairance par phagocytose dans le poumon profond. Ces cellules produisent d'autre part des médiateurs de l'inflammation qui agissent non seulement localement mais aussi plus à distance en établissant un « dialogue » avec les autres types cellulaires au niveau trachéo-bronchique.

<sup>70</sup> De l'anglais « normal human bronchial epithelial cells » : cellules normales isolées à partir de prélèvements humains réalisés au niveau de l'épithélium trachéo-bronchique.

### Le projet de recherche : ToxIALMix

Le projet ToxIALMix se propose d'évaluer la réponse toxique globale tant au niveau moléculaire que tissulaire de poussières représentatives de la pollution de l'air intérieur, dans des conditions d'exposition *in vitro* les plus réalistes possibles en termes de modèles cellulaires humains (cellules trachéo-bronchiques NHBE différenciées et macrophages humains dérivés de monocytes (MDMs)), de mode d'expositions répétées et, pour les NHBE, à l'interface air-liquide.

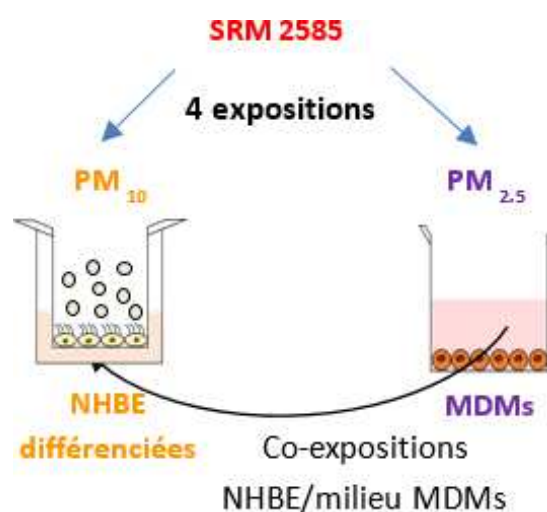


Illustration 23 : Conditions d'exposition des cellules bronchiques et des macrophages alvéolaires aux particules du SRM 2585 (Projet ToxIALMix)

L'originalité de ToxIALMix réside dans :

- Le choix d'un mélange complexe certifié représentatif de contaminants présents en air intérieur (SRM 2585) afin de valider l'approche méthodologique proposée, puis l'appliquer sur des poussières prélevées par nos soins en milieu intérieur ;
- La répétition des expositions des cultures différenciées à des doses déposées pertinentes grâce à un système d'exposition contrôlée, se rapprochant des conditions physiologiques ;
- L'étude cinétique de la réponse cellulaire globale par la mesure de biomarqueurs d'effets toxiques (altérations morphologiques et fonctionnelles, effets

cytotoxiques, pro-oxydants, pro-inflammatoires et génotoxiques) à différents temps, indiquant des effets précoces, retardés et/ou transitoires ;

- L'étude des interactions entre les deux modèles cellulaires (NHBE et MDMs) au niveau de la réponse inflammatoire.

### ***Méthodologie***

La profondeur de pénétration des particules dans l'arbre respiratoire étant étroitement liée à la taille de celles-ci, nous avons tout d'abord séparé l'échantillon de poussières (SRM 2585) selon la granulométrie des particules. Pour répondre à une réalité physiologique, les cellules NHBE différenciées ont été exposées à la fraction la plus grosse (de 10 µm à 2,5 µm de diamètre) tandis que les macrophages ont été exposés à une fraction plus fine (< 2,5 µm). Le dialogue entre ces deux types cellulaires sera de plus étudié par la mise en œuvre de co-cultures.

Ce design de co-exposition des cellules NHBE permettra :

1. D'évaluer les effets toxiques propres à chaque association type cellulaire-fraction particulaire ;
2. D'aborder l'interaction entre macrophages et cellules épithéliales en exposant simultanément les pseudo-épithélium aux particules PM<sub>10</sub> par le pôle apical et en introduisant au pôle basal les milieux « conditionnés » récupérés après exposition des macrophages aux particules les plus fines (PM<sub>2,5</sub>).

### ***Résultats préliminaires***

Nos premiers travaux ont consisté à décrire les caractéristiques intrinsèques des deux fractions isolées, afin de compléter les données analytiques déjà disponibles pour le SRM 2585. Des endotoxines, molécules pouvant contribuer aux processus inflammatoires, ont ainsi été détectées et quantifiées. Nous avons également mis en évidence un caractère pro-

oxydant ainsi qu'un potentiel mutagène, principalement liés à la présence connue de HAPs mais aussi de leurs dérivés nitrés<sup>71</sup>.

La suite du projet nous permettra de voir si ces propriétés intrinsèques sont susceptibles d'induire des réponses biologiques ou toxiques significatives immédiates, transitoires ou différées après expositions répétées sur chacun des modèles cellulaires différenciés, ainsi que sur la co-exposition du modèle NHBE.

---

<sup>71</sup> El Hajjar et col., 2022.

## Moisissures de l'air intérieur et endotypes d'asthme (MOLDASTH)

Moisissures dans les habitations, inflammation et réponse immunitaire, et endotypes d'asthme dans la cohorte CONSTANCES

**Rachel NADIF**, Inserm U1018, CESP, Villejuif

Équipes partenaires : **Émilie Fréalle**, laboratoire de parasitologie-mycologie, CHRU de Lille – **Marie Zins**, Inserm UMS11, Villejuif – **Mohamed Nadif**, Centre Borelli, Université Paris Cité

Projet de recherche (en cours depuis novembre 2021 – Durée : 36 mois) – Financement : 204.585 € – Contact : [rachel.nadif@inserm.fr](mailto:rachel.nadif@inserm.fr)

**Mots-clés** : moisissure, hygiène habitat, pathologie, appareil respiratoire, inflammation, poumon, système immunitaire, cohorte, maladie chronique, asthme, facteur de risque, air intérieur, exposition, physiopathologie, contamination, éosinophiles, neutrophiles

L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui touche environ 10% des adultes en France. L'asthme est une maladie hétérogène caractérisée par de nombreux phénotypes<sup>72</sup>. L'asthme est également une maladie multifactorielle, et des facteurs environnementaux, comportementaux, génétiques et leurs interactions sont impliqués dans son apparition et son expression. Mieux identifier et caractériser les phénotypes d'asthme et leurs facteurs de risque est une première étape indispensable vers l'amélioration de la prise en charge de cette maladie.

Aujourd'hui encore, de nombreux patients asthmatiques n'arrivent pas à bien « contrôler » ou maîtriser leur maladie, en raison probablement de l'existence de divers phénotypes et de leurs associations avec des facteurs de risque différents.

<sup>72</sup> Ensemble des caractères observables et apparents.

## Les divers phénotypes

Parmi les différents phénotypes d'asthme, les phénotypes inflammatoires sont construits à partir des deux cellules clés impliquées dans la physiopathologie de l'asthme : les éosinophiles<sup>73</sup> et les neutrophiles<sup>74</sup>.

- L'asthme éosinophilique est caractérisé par une inflammation des bronches liée à la présence d'un grand nombre d'éosinophiles<sup>75</sup> dans les expectorations, le liquide de lavage broncho-alvéolaire et/ou dans le sang.
- L'asthme neutrophilique (ou non éosinophilique) est caractérisé par une inflammation liée à la présence d'un faible nombre d'éosinophiles dans les expectorations, le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou le sang et la présence, comme en miroir, d'un grand nombre de neutrophiles.

À ce jour, l'asthme fait encore l'objet de nombreuses recherches, notamment sur l'identification et la caractérisation d'« endotypes » (contraction de endo et de phénotype), c'est-à-dire des sous types d'asthme reposant sur des mécanismes fonctionnels ou physiopathologiques distincts.

## Les moisissures de l'air intérieur

Les moisissures de l'air intérieur sont un des facteurs évitables de l'asthme. Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer le rôle de l'exposition aux moisissures dans le développement de pathologies respiratoires ; ce sont les mécanismes inflammatoires, allergiques et non-allergiques, induits par les moisissures elles-mêmes ou par leurs sous-produits, les

<sup>73</sup> Types de globules blancs qui peuvent être activés par des déclencheurs comme le pollen, la poussière, les squames, etc.

<sup>74</sup> Types de globules blancs qui jouent un rôle majeur dans le système immunitaire.

<sup>75</sup> Les éosinophiles induisent une réponse immunitaire T-helper 2 (Th2 ou T2) au niveau des voies aériennes.

moisissures ayant des propriétés immunomodulatrices puissantes<sup>76</sup>.

L'exposition aux moisissures et à leurs sous-produits induit chez l'hôte, des réponses immunitaires innées suivies par des réponses immunitaires adaptatives impliquant des cellules de type T2, non-T2 et Th17. Or, si l'inflammation de type T2 (éosinophilique) est la plus fréquente et la plus étudiée, aucune identification d'endotypes T2 et non-T2 n'a été réalisée en population générale en se basant à la fois sur les éosinophiles, les neutrophiles et les cytokines<sup>77</sup> des voies T2, non-T2 et Th17.

Parmi les principales cytokines impliquées dans les réponses immunes adaptatives, citons :

- Les interleukines (IL-4, IL-13), la chimiokine (motif CC) ligand 17 (CCL17)<sup>78</sup>, la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) et la CCL5 également nommée RANTES<sup>79</sup> impliquées dans l'asthme T2 ;
- Les neutrophiles, les interleukines (IL)-1 bêta, IL-6 et IL-8, la C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10), l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) qui interviennent dans l'asthme non-T2 ;
- Les interleukines (IL17-A, IL-21 et IL-22) qui appartiennent à la voie Th17.

### Le projet de recherche : MOLDASTH

À ce jour, il n'existe pas en France d'étude en population générale chez l'adulte basée sur l'étendue des surfaces moisies au niveau des pièces d'habitation, ni d'étude sur des cytokines appartenant aux voies biologiques d'intérêt T2, non-T2 et Th17 qui pourraient expliquer par quels mécanismes, l'exposition

aux moisissures est associée à l'asthme et notamment, aux asthmes éosinophilique et non-éosinophilique.

L'objectif général du projet est de mieux comprendre les associations entre l'exposition aux moisissures de l'air intérieur et l'asthme chez l'adulte en population générale et :

- De décrire la contamination par les moisissures dans un grand nombre de logements français et identifier ses déterminants ;
- D'étudier les associations entre l'exposition aux moisissures et les différentes caractéristiques de l'asthme ;
- D'étudier le rôle des voies biologiques T2, non-T2 et Th17 dans ses associations.

### Methodologie

Le projet s'appuie sur la plus grande cohorte en population générale en France : la cohorte Constances constituée de plus de 220.000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion et sélectionnés au hasard parmi les affiliés du régime de la sécurité sociale.

Les points forts du projet sont :

1. Une caractérisation phénotypique détaillée des participants à l'inclusion et au suivi ;
2. Une estimation de l'exposition aux moisissures qui inclut l'étendue des surfaces moisies au niveau des pièces d'habitation ;
3. Le dosage de 25 cytokines d'intérêt appartenant aux voies T2, non-T2 et Th17 dont celles citées précédemment ;
4. L'utilisation de méthodes d'apprentissage Machine (« Machine learning ») pour identifier des profils de logements et des endotypes d'asthme.

<sup>76</sup> Indépendantes de la sensibilisation fongique.

<sup>77</sup> Ensemble de protéines.

<sup>78</sup> Ou « Thymus- and activation - regulated chimiokine (TARC).

<sup>79</sup> De l'anglais « Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted).

## Abréviations utilisées

**AASQA**, Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air

**ACS**, De l'anglais " American Cancer Society"

**Ademe**, Agence de la transition écologique

**Afsset**, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

**ALI**, Interface air-liquide

**Anses**, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**AOP**, De l'anglais "Adverse Outcome Pathway"

**Apo E**, Apolipoprotéine E

**BPCO**, Broncho-pneumopathie chronique obstructive

**BRAMM**, Biosurveillance des Retombées Atmosphériques Métalliques par les Mousse (dispositif)

**BTP**, Bâtiment et des Travaux Publics

**CD**, De l'anglais "carbon dots"

**CDH**, Cadhérines

**CEA**, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives

**CIRC**, Centre international de recherche sur le cancer

**CNA**, Conseil national de l'air

**CNAM**, Caisse nationale de l'assurance maladie

**CNRS**, Centre national de la recherche scientifique

**COFI**, COhorte Fibrose

**COV**, Composé organique volatile

**CPATLD**, Convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance

**CSTB**, Centre scientifique et technique du bâtiment

**CVF**, Capacité vitale forcée

**DLCO**, Diffusion du monoxyde de carbone

**DREAL**, Direction régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement

**EA**, Équipe d'accueil

**EEA**, Agence européenne pour l'environnement

**EGEA**, Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme

**ERO**, Espèce réactive de l'oxygène

**ERS**, De l'anglais "European Respiratory Society"

**FPI**, Fibrose pulmonaire idiopathique

**GAP**, De l'anglais "Gender Age Physiology" (score)

**HAP**, Hydrocarbures aromatiques polycycliques

**HR**, De l'anglais "Hazard Ratio"

**IL**, Interleukines

**INCa**, Institut national du cancer

**Ineris**, Institut national de l'environnement industriel et des risques

**Inrae**, Institut national de la recherche agronomique

**INRS**, Institut national de recherche et de sécurité

**Inserm**, Institut national de la santé et de la recherche médicale

**IRSST**, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (Québec)

**Itmo**, Institut Thématique Multi-Organismes

**LAURE**, Loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (n°96-1236) du 30 décembre 1996

**LCSQA**, Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air

**LPS**, Lipopolysaccharides

**LUR**, De l'anglais "Land use regression"

**MDM**, Macrophage humain dérivés de monocytes



**MESA**, De l'anglais "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis"

**miARN**, micro-ARN

**MPC**, Moyens de Protection Collective

**MRI**, De l'anglais "Magnetic Resonance Imaging"

**MS**, Spectrométrie de masse

**MUC**, Mucine

**NHBE**, De l'anglais "normal human bronchial epithelial cells" (cellules humaine prélevées au niveau de l'épithélium trachéo-bronchique)

**NOAA**, De l'anglais "National Oceanic and Atmospheric Administration"

**NP**, Nanoparticule

**OMS**, Organisation mondiale de la santé

**OPPBTP**, Organisme Professionnel de Prévention du Bâtiment et des Travaux Publics

**OR2S**, Observatoire régional de la santé et du social

**PBDE**, Retardateurs de flamme polybromés

**PCB**, Polychlorobiphényles

**Pd**, Palladium

**PFAA**, Acides perfluoroalkyles

**PGE**, Eléments du groupe du platine

**PID**, Pneumopathie interstitielle diffuse

**PM**, De l'anglais "Particulate Matter" (particules atmosphériques)

**PNDS**, Protocole national de diagnostics et de soins

**PNR EST**, Programme national de recherche en Environnement-Santé-Travail

**PPB**, De l'anglais "part per billion" (partie par milliard)

**PREPA**, Plan national de réduction des émissions de polluants atmosphériques

**PST**, Plan santé au travail

**Pt**, Platine

**REVIHAAP**, De l'anglais "Review of evidence on health aspects of air pollution" (Données relatives aux aspects sanitaires de la pollution atmosphériques)

**RHINE**, De l'anglais "Respiratory Health In Northern Europe" (étude de cohorte)

**RMN**, Résonance magnétique nucléaire

**RNSA**, Réseau national de surveillance aérobiologique

**SCM**, Sensibilité chimique multiple

**SNC**, Système nerveux central

**SNDS**, Système national des données de santé

**SPF**, Santé Publique France

**SPLF**, Société de Pneumologie de langue française

**SRM 2585**, De l'anglais, "Standardized Reference Method" Méthode de référence normalisée ou mélange standardisé de polluants "Organic Contaminants in House Dust"

**TEM**, Transition Epithélio-Mésenchymateuse

**UMR**, Unité mixte de recherche

**URC**, Unité de Recherche Clinique

**VGAI**, Valeur guide de l'air intérieur

**VTR**, Valeur toxicologique de référence

**WMH**, De l'anglais "white mater hyperintensities"

## Table des illustrations

Illustration 1 : L'appareil respiratoire chez l'être humain (Auteur : Berrucomons – CC BY-SA 3.0) .....	5
Illustration 2 : Grand smog de Londres, évolution de la mortalité et des concentrations de dioxyde de soufre et de fumées noires entre le 1 <sup>er</sup> et le 15 décembre 1952 (Source : Air quality).....	6
Illustration 3 : Schéma explicatif de la formation des pluies acides .....	7
Illustration 4 : Localisation des stations de mesure de la qualité de l'air en France, en 2021 (Exemple : dioxyde d'azote - Source : Geod'air, juil. 2022) .....	8
Illustration 5 : Évaluation des risques liés aux nanomatériaux (Anses Édition scientifique, avril 2014) .....	11
Illustration 6 : caractérisation des transferts de la pollution de l'air extérieur vers l'intérieur des bâtiments (Anses Édition scientifique, mai 2019).....	11
Illustration 7 : Particules de l'air ambiant extérieur (Anses Édition scientifique, juil. 2019) .....	11
Illustration 8 : État des connaissances sur l'impacts sanitaire des pollens et moisissures allergisants de l'air ambiant sur la population générale des départements et régions d'outre-mer (Anses, Édition scientifique, nov. 2017).....	12
Illustration 9 : Polluants « émergents » dans l'air ambiant (Anses, Édition scientifique, juin 2018)....	12
Illustration 10 : Impact sanitaire de l'exposition aux moisissures présentes dans l'air ambiant (Anses, Édition scientifique, juil. 2020).....	12
Illustration 11 : Prévalences standardisées des personnes prises en charge pour maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose) par département en 2020 (Source : CNAM, juil. 2022) .....	14
Illustration 12 : Le projet ToxTEM résumé (Margaux Cochard).....	16
Illustration 13 : Augmentation de la production de mucus par des nanotubes de carbone « MWCNT » mise en évidence par le dosage des mucines totales dans le broyat de poumon de souris exposées ou non à des allergènes d'acariens « HDM » (Crédits : Équipe V-SAT, UMR 7199).....	19
Illustration 14 : Augmentation de la production de mucus par des nanoparticules carbonées de densité de charges positives élevée « NPC » dans un modèle murin d'asthme aux allergènes acariens « HDM » mise en évidence par une coloration histologique – mucus en violet - sur des coupes de poumon (Crédits : Équipe V-SAT, UMR 7199).....	19
Illustration 15 : Situations de travail et nature des outils et solutions de gestion des émissions particulaires retenues .....	21
Illustration 16 : Banc d'essai Aérotest du CSTB (Crédits : CSTB).....	21
Illustration 17 : Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline (Anses, Édition scientifique, avril 2019).....	22
Illustration 18 : Le prélèvement des mousses avec des gants (Crédits : Sébastien Leblond) .....	23
Illustration 19 : Logo du dispositif Bramm .....	24
Illustration 20 : Teneurs en palladium.....	25
Illustration 21 : Teneurs en platine .....	25
Illustration 22 : Teneurs en rhodium dans les 359 sites communs des campagnes 2016 et 2021.....	25
Illustration 23 : Conditions d'exposition des cellules bronchiques et des macrophages alvéolaires aux particules du SRM 2585 (Projet ToxIALMix).....	33

## Mentions légales

Ce numéro des *Cahiers de la Recherche* 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).

### Ont contribué à ce numéro

**Alison Alazard**, OPPBTP, Boulogne Billancourt – **Véronique André**, EA4651, Université de Caen - **Claudine Berr**, Inserm U1298, Montpellier - **Yann Landkocz**, Université du Littoral Côte d'Opale, Dunkerque – **Sébastien Leblond**, UAR PatriNat – **Rachel Nadif**, Inserm U1018, Villejuif – **Hilario Nunes**, URC, Hôpital Avicenne - **Caroline Meyer**, UAR PatriNat - **Françoise Pons**, UMR 7199, Illkirch – **Ivannah Pottier**, EA4651, Université de Caen – **Lucile Sesé**, URC, Hôpital Avicenne

### Remerciements

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Margaux Cochard, Fabrice Coutureau-Vicaire, Aurélie Desbrée, Hélène Desqueyroux (ADEME), Isabelle Domain, Christine Druesne, Laëtitia Dubois, Céline Fernandes, Sophie Guitton, Marion Keirsbulck, Delphine Lascar, Ivan Le Gallo, Sophie Le Quellec, Flore Mathurin, Lucie Moreels, Anne-Laure Moriaux, Frieda Ngoué, Sabine Puiseux, Virginie Sadé, Matthieu Schuler, Nathalie Thieriet

### Directeur de la publication :

Pr Benoit Vallet (Directeur général, Anses)

### Conception et réalisation :

Nathalie Ruaux (Direction financement Recherche et Veille, Anses)

### Suivez l'actualité de l'Agence sur les réseaux sociaux



@Anses\_fr



<https://www.linkedin.com/company/french-agency-for-food-environmental-and-occupational-health-&-safety-anses->

## Archives ouvertes

HAL-Anses est la plateforme d'auto-archivage permettant le dépôt et la consultation de l'ensemble de la production scientifique des chercheurs et des évaluateurs scientifiques de l'Anses (hors avis).

### Découvrez la collection des *Cahiers de la Recherche* sur la plateforme d'archive ouverte HAL-Anses !

The screenshot displays the HAL-Anses website interface. At the top, there is a navigation bar with 'CCSD HAL' and links to 'Epubsances.org', 'Sciencesconf.org', and 'Support'. Below this, the main header features the 'LES CAHIERS DE LA RECHERCHE' logo and the subtitle 'Santé, Environnement, Travail'. A secondary navigation bar includes 'Page d'accueil', 'Consultation', 'Recherche', and 'Site internet'. The main content area is divided into two columns. The left column, titled 'ACTUALITÉS', features an article titled 'RÉSISTANCES ET MÉTHODES ALTERNATIVES (28/12/17)' with a detailed abstract. The right column, titled 'RECHERCHE', contains a search bar and a 'MOTS CLÉS' section listing various scientific terms such as 'Pesticide', 'Exposition', 'Cancer', and 'Pollution'. At the bottom of the screenshot, a stack of 'LES CAHIERS DE LA RECHERCHE' documents is visible, and a URL is provided: [https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/CAHIERS\\_DE\\_LA\\_RECHERCHE](https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/CAHIERS_DE_LA_RECHERCHE).

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL est destinée au dépôt et à la diffusion d'articles scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



