

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

Christelle Monteil

► **To cite this version:**

Christelle Monteil. Effets cardiovasculaires des émissions de moteur Diesel : un rôle pour le dioxyde d'azote (NO₂) ? : Effets cardiovasculaires de polluants atmosphériques d'origine automobile : étude par inhalation chez le rat de l'effet du NO₂ seul et en mélange dans des gaz d'échappement de moteurs Diesel. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2016, Santé et pollution atmosphérique, pp.20-22. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche-anses-01783099>

HAL Id: anses-01783099

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01783099>

Submitted on 2 May 2018

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.

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

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

Christelle MONTEIL

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

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

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

Le dioxyde d'azote (NO₂)

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



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

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

Une cible potentielle : la mitochondrie

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

Le projet de recherche : CARDIOX

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

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

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

Méthodologie

Au plan méthodologique l'approche retenue sera la suivante :

1. Expositions aux émissions de moteur Diesel et effets cardiovasculaires

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

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

2. Expositions aux émissions de NO₂ et effets cardiovasculaires

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

3. Réponse cellulaire globale du myocarde

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

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

Les partenaires :

Christelle Monteil

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

Valérie Lecreur

IRSET, UMR Inserm 1085, Rennes

Paul Mulder

UFR de médecine et de pharmacie Inserm U 1096,
Rouen

Fabrice Cazier

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

Durée : 36 mois

Financement ADEME : 198.748 €

Contact : christelle.monteil@univ-rouen.fr