LES CAHIERS DE LA RECHERCHE

Santé, Environnement, Travail

Air et santé

Comprendre où en est la recherche

OCTOBRE 2019 Édition scientifique

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Connaître, évaluer, protéger

Editorial

Grâce aux avancées de la recherche, la pollution de l'air et ses effets sur notre santé dévoilent leur complexité. Les polluants classiques ne sont plus les seuls pris en compte, ils s'accompagnent le plus souvent de substances secondaires nocives, de particules ultra fines, d'agents biologiques, dont les interactions sont encore mal connues. Les sources sont multiples : trafic routier, activités industrielles et agricoles, chauffage et climatisation, matériaux intérieurs, pesticides et produits de nettoyage etc. Les risques encourus doivent donc être appréhendés de façon globale. La recherche demeure plus que jamais une contribution indispensable à une évaluation des risques consolidée.

Dans ce contexte d'évolution des connaissances, les impacts sanitaires attribués à la pollution de l'air ne sont plus seulement observés sur l'appareil respiratoire et cardiovasculaire, des effets reprotoxiques, des troubles cognitifs, des maladies neurodégénératives doivent aussi être pris en considération. Pour mieux cerner ces impacts, réduire les incertitudes, la mobilisation de la communauté scientifique au sein de projets pluridisciplinaires est cruciale. Elle l'est également pour éclairer les politiques publiques et appuyer les mesures de santé publique.

Dans le cadre de leurs missions respectives, l'Anses et l'ADEME se mobilisent depuis de nombreuses années sur la question de la qualité de l'air. Leur activité inclut l'amélioration des connaissances des expositions et de leurs effets, utiles à l'évaluation et à la réduction des risques pour la santé et l'environnement. Elles soutiennent ensemble des recherches dans le cadre du Programme national de recherche Environnement Santé Travail (PNR EST), auquel les Ministères de l'environnement, du travail et de l'agriculture sont associés. Un précédent numéro des Cahiers de la Recherche a été publié en 2016 associant déjà les deux agences pour présenter des projets financés sur cette thématique. Dans ce nouveau numéro, quatorze projets issus du PNR EST ont été choisis parmi les plus récents concernant la qualité de l'air.

Ces projets de recherche contribuent à mieux identifier les polluants les plus néfastes, à saisir l'impact économique de la pollution, à cerner les effets sur la santé de cette dernière, qu'ils soient respiratoires, qu'ils concernent la croissance foetale ou la sensibilisation allergique des enfants. Parmi les quatorze projets valorisés par les Cahiers de la Recherche, plusieurs se penchent également sur l'exposition des travailleurs à des polluants présents dans le milieu professionnel.

Cette mobilisation transversale de la communauté scientifique doit nous donner les clés d'une appréhension fine et transversale des effets de la qualité de l'air sur la santé de chacun, afin de proposer de nouvelles mesures sanitaires et des moyens de lutte.

Roger GENET

Directeur général de l'Anses

Arnaud LEROY

Président directeur général de l'ADEME

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



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

Cahiers de la Recherche AIR ET SANTÉ		# 14
14	48	2,37
Projets valorisés	Équipes de recherche impliquées	Millions d'euros alloués

Sommaire

Editorial 1

Introduction générale 4

Les micro-ARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines 13

Les interrelations entre l'asthme et ses multiples déterminants 15

Les dommages économiques cumulés de la pollution de l'air intérieur et extérieur 17

L'impact de la composante chimique des particules fines sur la santé respiratoire 20

L'exposition aux produits de nettoyage : un risque pour la santé respiratoire des nourissons et des enfants ? 22

La sensibilisation allergénique chez le nourrisson et l'enfant 24

Exposition précoce à la pollution atmosphérique 27

Les épisodes de brumes de sable en Guadeloupe 29

Les contaminants biologiques dans l'environnement intérieur 31

Les émissions d'ammoniac en usine de méthanisation-compostage des déchets 33

Effet des fibres d'amiante sur les macrophages 36

L'exposition des travailleurs du BTP à des nanoparticules de silice 38

La qualité de l'air à l'intérieur des cabines d'avion 40

Effets de l'ozone sur les interactions entre plantes et pollinisateurs 42

Abréviations utilisées 45

Table des illustrations 47

Mentions légales 48

Archives ouvertes 49

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.

Introduction générale

La qualité de l'air concerne chacun d'entre nous. Elle fait l'objet de préoccupations depuis plusieurs années et apparaît aujourd'hui comme un enjeu majeur de santé publique. Au niveau mondial, la pollution de l'air a augmenté, notamment dans les pays très peuplés et en voie d'industrialisation rapide[1]. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), neuf personnes sur dix respirent un air qui n'est pas sain[2]. « *L'air que nous respirons est aujourd'hui devenu pollué par un mélange de substances cancérogènes* » affirme le Dr Kurt Straif[3]. « *Nous savons maintenant que la pollution de l'air extérieur n'est pas seulement un risque majeur pour la santé en général, mais aussi l'une de premières causes environnementales de décès par cancer* ».

En France métropolitaine, la pollution par les particules fines[4] émises par les activités humaines est à l'origine, chaque année, de 48.000 décès prématurés. Ce qui correspond, selon Santé Publique France, à 9% de la mortalité et à une perte d'espérance de vie pouvant dépasser 2 ans dans les villes les plus exposées[5]. Ainsi, ce sont plus de 17.000 décès qui pourraient être évités chaque année si toutes les communes françaises respectaient la valeur recommandée par l'OMS pour les particules fines $PM_{2,5}$, soit 10 microgrammes/mètre cube[6].

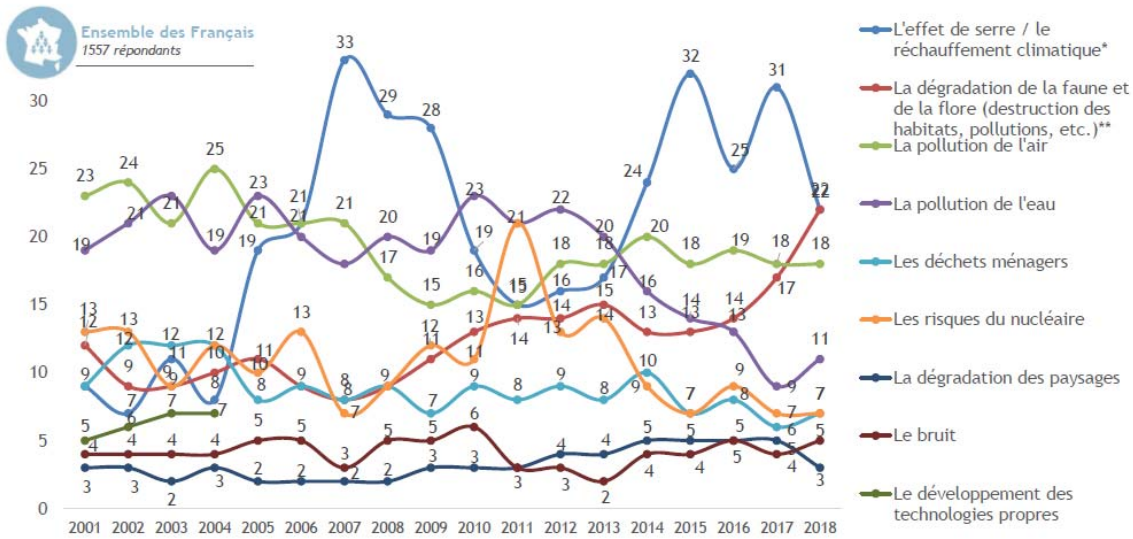


Illustration 1 : Les problèmes environnementaux les plus préoccupants (Source : ADEME, 2018)

La pollution de l'air

En 1996, la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie[7] (la LAURE) définit la pollution de l'air comme « *l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influer sur les changements*

[1] De 8% entre 2008 et 2013 (OMS).
[2] https://www.who.int/phe/breathe-life/fr/
[3] Chef de la Section des Monographies du CIRC.
[4] $PM_{2,5}$ (particules dont la taille est inférieure à 2,5 micromètres).
[5] Bordeaux, Le Havre, Lille, Lyon, Marseille, Paris, Rouen, Strasbourg et Toulouse (étude européenne Aphekom) https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2016/impacts-sanitaires-de-la-pollution-de-l-air-en-france-nouvelles-donnees-et-perspectives
[6] 10µg/m^3.
[7] Loi cadre No 96-1236 (30 décembre 1996) qui transpose en droit français la Directive européenne 96/62/CE concernant la surveillance et la qualité de l'air : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000381337&categorieLien=id

climatiques, à détériorer les biens matériels et à provoquer des nuisances olfactives excessives ». Encore largement d'actualité aujourd'hui, ce texte réaffirme aussi la reconnaissance d'un droit à respirer un air qui ne nuise pas à la santé.

En termes de gravité des effets de la pollution de l'air sur la santé, le spectre est très large. La pollution de l'air peut provoquer des effets allant de la gêne respiratoire à des pathologies très lourdes comme les cancers pulmonaires. Bien que des progrès aient été accomplis pour réduire les émissions dans l'atmosphère de certains polluants comme les métaux lourds et les oxydes de soufre, les Français considèrent la pollution de l'air comme la troisième préoccupation environnementale (18%), après le changement climatique (22%) et la dégradation de la faune et de la flore (22%)[8].

Dans les villes, les fumées industrielles ont cédé la place à une pollution plus diffuse et plus complexe à appréhender. On note d'importantes disparités locales et régionales de qualité de l'air, par exemple en régions Ile-de-France et Rhône-Alpes (vallée de l'Arve) et dans des villes comme Marseille, Lyon, Strasbourg, Grenoble, etc. Différents paramètres entrent en ligne de compte : urbanisme, politique de transports, chauffage des bâtiments, gestion des déchets urbains et agricoles, composition chimique des émissions, formation de substances secondaires nocives… Comme le souligne Laurence Prat : « *L'atmosphère est d'un côté un lieu de transit, où les gaz et les particules ne demeurent que temporairement. C'est aussi un milieu dans lequel les polluants se propagent très rapidement, et peuvent parcourir de grandes distances* »[9]. Aux polluants « *classiques* » et réglementés, se sont ajoutées progressivement d'autres substances telles que les particules ultrafines, les pesticides et les composés organochlorés, rendant la pollution atmosphérique difficilement mesurable dans sa totalité.

En termes d'impact économique

La Commission d'enquête sur le coût économique et financier de la pollution de l'air du Sénat estime que le coût total de la pollution de l'air (extérieur et intérieur) s'établit entre 68 et 97 milliards d'euros pour la France, dont une très large part est liée aux impacts sanitaires[10].

Ainsi, l'asthme a un coût important pour la société, avec un impact à long terme sur la morbidité et la qualité de vie. C'est une maladie complexe, hétérogène et multifactorielle, avec des déterminants tant génétiques qu'environnementaux. « *Or, malgré la multiplicité des déterminants* – déplore Raphaëlle Varraso - *les études épidémiologiques conduites jusqu'à présent ont porté généralement sur l'étude d'un seul déterminant, sans analyse des effets de cumuls d'exposition.* » Afin de mieux refléter la réalité, le projet interdisciplinaire MULTIASTHMANET[11] propose une nouvelle analyse intégrée basée sur l'étude simultanée de plusieurs déterminants (ex. environnementaux, comportementaux, sociaux, géographiques) de la santé respiratoire.

Plutôt que de se concentrer sur des polluants atmosphériques spécifiques, le projet CUMULAIR[12] (Simone Schucht, 2016-215) évalue l'impact économique des effets sanitaires cumulés de la pollution de l'air dans différents environnements, à la fois intérieur et extérieur.

La réduction des émissions polluantes est le principal levier pour améliorer la qualité de l'air.

[8] ADEME, *Enquête sur les représentations sociales du changement climatique*, 19ème vague, septembre 2018.
[9] Laurence Prat, *Droit de l'air : cadre international et communautaire*, Éditions Techniques de l'Ingénieur, G 1 510-3.
[10] https://www.senat.fr/commission/enquete/cout_economique_et_financier_de_la_pollution_de_lair.html
[11] Cf. Raphaëlle Varaso, *Les interrelations entre l'asthme et ses multiples déterminants*, pp. 15-17.
[12] Cf. Simone Schucht, *Les dommages économiques cumulés de la pollution de l'air intérieur et extérieur*, pp. 17-19.

Agir pour améliorer la qualité de l'air

Il existe des moyens efficaces pour améliorer la qualité de l'air extérieur. Pour beaucoup, les leviers d'action sont des leviers réglementaires. La Commission européenne, l'État français sont ainsi des acteurs majeurs de la lutte contre la pollution atmosphérique.



Illustration 2 : La qualité de l'air, sécurité sanitaire Vs toxicité (Crédits : iStockPhoto)

Au niveau européen, la Commission européenne fixe par directives des valeurs limites de la qualité de l'air extérieur à respecter par les États-membres :

- La Directive 2004/107/CE (15 décembre 2004) établit des valeurs cibles[13] concernant l'arsenic, le cadmium, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans l'air ambiant ;
- La Directive 2008/50/CE (21 mai 2008) pour la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe encadre la gestion de la qualité de l'air pour différents polluants qui sont les particules fines (PM_{10} et $PM_{2,5}$), l'anhydride sulfureux, le plomb, le benzène, le monoxyde de carbone, le dioxyde d'azote (NO_2) et les oxydes d'azote. Elle définit, pour ces polluants, des valeurs limites, des critères de mesure, des exigences en cas de dépassement, ou encore des obligations d'information.

Elle fixe également des plafonds nationaux d'émissions pour plusieurs polluants atmosphériques. La Directive (EU) 2016/2284 (16 décembre 2016) fixe ainsi des objectifs de réduction de polluants pour les horizons 2020 et 2030[14], en intégrant les objectifs du Protocole de Göteborg ; cette Directive est complétée par de nombreuses directives et règlements sectoriels, qui concernent notamment la

[13] À respecter au 31 décembre 2012 (sauf le mercure).
[14] Par rapport aux émissions de 2005.

réduction des émissions de polluants issus des transports, des activités industrielles, de certains appareils domestiques, de l'utilisation de certains produits, etc.

Au niveau national, la réduction des émissions de polluants atmosphériques relève à la fois de la réglementation et des plans nationaux, dont le 3ème Plan national santé environnement 2015-2019 (PNSE 3) qui définit plusieurs actions à mener dans une approche intégrée climat-air-énergie, comme les actions :

- No 50 : élaborer un nouveau programme de réduction des émissions de polluants atmosphériques[15] (PREPA) nocifs pour la santé et ayant un impact sur le climat ;
- No 51 : réduire les émissions liées aux secteurs résidentiel et agricole.

À des échelons plus locaux (ex. régions, départements, villes), des initiatives et des règles peuvent également se mettre en place pour limiter la pollution. De même, à l'échelle individuelle, chaque citoyen peut contribuer à améliorer la qualité de l'air en faisant des choix, par exemple préférer les transports publics à la voiture, être actif en marchant ou en faisant du vélo, réduire la pollution de l'air à l'intérieur des habitations, etc.

Les polluants les plus néfastes

L'air (qu'il s'agisse de l'air extérieur ou intérieur) est susceptible d'être pollué par des contaminants chimiques, physiques ou biologiques qui modifient les caractéristiques naturelles de l'atmosphère et peuvent ainsi nuire à la santé. Ces contaminants peuvent être d'origine naturelle (ex. pollens, émissions des volcans, feux de forêt, vents de sables) ou être liés à l'activité humaine (ex. transports, émissions industrielles et agricoles, modes de chauffage, activités domestiques).

Parmi les polluants qui suscitent les plus fortes préoccupations en termes de santé publique, figurent les particules fines ou matières particulaires (PM), classées comme cancérogènes pour l'homme (groupe 1) par le Centre internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 2013, le monoxyde de carbone (CO), l'ozone (O_3), le dioxyde d'azote (NO_2), les composés organiques volatils (ex. benzène, formaldéhyde, 1,3-butadiène[16]), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)[17], et certains métaux lourds (ex. arsenic, chrome, cadmium).

Les particules ultrafines

Depuis peu, les particules ultrafines (PUF) sont suspectées d'avoir des effets nocifs sur la santé humaine. Ce sont des particules de taille nanométrique[18] : bien plus petites encore que les particules réglementées ($PM_{2,5}$ et PM_{10}).Si la masse qu'elles représentent reste faible, elle sont importantes en nombre, elles doivent ainsi être davantage considérées[19]. En effet, elles peuvent être inhalées, pénétrer dans le poumon puis, en raison de leurs spécificités, traverser la barrière pulmonaire, passer dans le système sanguin et atteindre potentiellement tous les organes du corps. Il est donc nécessaire d'évaluer

[15] Ce nouveau programme est disponible en ligne ; il fixe la stratégie de l'État pour réduire les émissions de polluants atmosphériques au niveau national et respecter les exigences européennes. C'est l'un des outils de déclinaison de la politique climat-air-énergie. En savoir plus :
https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Plan%20nat%20réduction%20polluants%20atmosphériques.pdf

[16] Un polluant émis notamment par des activités industrielles (traitant du plastique et du caoutchouc) mais aussi par l'échappement des moteurs automobiles et la fumée de cigarette. Classé cancérogène de cat. 1 par le CIRC.

[17] Ex. benzo[a]pyrène.

[18] Particules dont la taille est inférieure à 0,1 micromètre (0,1 µm) : de 1.000 à 1.300 fois plus petite que le diamètre d'un cheveu.

[19] Anses, *Particules de l'air ambiant extérieur*, Avis et rapport d'expertise collective, juillet 2019.

leur toxicité car elles soulèvent des questions non encore résolues. Dans le cadre du projet PUF-EXPOmiR[20], Guillaume Garçon propose non seulement d'étudier la distribution des PUF dans l'organisme, mais aussi d'évaluer les atteintes tissulaires grâce à de nouveaux indicateurs : les micro-ARN circulants. Ce qui ouvrirait des perspectives novatrices en termes de biosurveillance.



Illustration 3 : Caractérisation des transferts de pollution de l'air extérieur vers l'intérieur des bâtiments (Anses Éditions, mai 2019)



Illustration 4 : Particules de l'air ambiant extérieur (Anses Éditions, juillet 2019)

Selon Sophie Lanone[21], un des verrous « *des études des effets sur la santé de la pollution atmosphérique réside dans l'extrême complexité du "mélange atmosphérique" : mélange complexe (qui évolue dans l'espace et dans le temps) constitué de plusieurs milliers de composés.* » En zone urbaine, le trafic routier est une source importante de polluants comme les particules ultrafines, mais ce n'est pas la seule source d'émissions de particules. Des sources telles que le chauffage et l'industrie rejettent aussi des quantités non négligeables de particules et participent à la pollution particulaire. À travers le projet TRiPleR[22], Sophie Achard évalue l'impact des particules fines en lien avec les sources d'émission (trafic routier *Vs* industrie), afin d'étudier les conséquences de leur composition chimique sur la santé respiratoire.

L'ozone

L'ozone (O_3) est connu pour avoir d'une part, des effets négatifs sur la santé humaine (respiratoire) et contribuer d'autre part, au réchauffement climatique. C'est un polluant secondaire ; il n'est pas émis directement mais se forme suite à l'interaction de plusieurs polluants « précurseurs » (ex. oxydes d'azote, méthane, composés organiques volatils) sous l'effet des rayons du soleil. Indirectement,

[20] Cf. Guillaume Garçon et coll., *Les micro-ARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines,* pp. 13-15
[21] Cf. Sophie Lanone, *Exposition précoce à la pollution atmosphérique*, pp. 27-29.
[22] Cf. Sophie Achard, *L'impact de la composante chimique des particules fines sur la santé respiratoire*, pp. 20-22.

l'ozone (O_3) réduit également la photosynthèse et la croissance des plantes, menaçant à son tour les rendements agricoles et la sécurité alimentaire. Le projet ExpOz[23] propose ainsi d'étudier les effets de l'ozone sur les interactions entre plantes et pollinisateurs afin de déterminer des valeurs seuils d'exposition à l'ozone pour la résilience de la communication chimique plantes-insectes.

Les agents biologiques

Des agents biologiques, tels que les pollens et moisissures, peuvent aussi être responsables d'effets sur la santé. Par ailleurs, il existe plusieurs types d'interactions entre les polluants chimiques de l'air et d'autres facteurs de risque tels que les pollens ou la température. Il a, par exemple, été observé que l'impact sanitaire associé à une exposition aux particules et à l'ozone (O_3) était plus important les jours où les températures étaient particulièrement élevées.



Illustration 5 : Pollution de l'air & santé (Auteur : Nathalie Ruaux)

Les effets sur la santé

Aujourd'hui, il est clairement établi, notamment sur la base de plusieurs études épidémiologiques, que les niveaux de pollution atmosphérique ont un impact sur la santé[24]. Ces effets sanitaires ne sont pas que des effets respiratoires ! En effet, si les poumons (et l'appareil respiratoire dans son ensemble) sont une cible privilégiée des polluants atmosphériques, ceux-ci peuvent provoquer de nombreuses autres pathologies : des maladies cardiovasculaires, des effets reprotoxiques… Ces effets sont observés à la fois suite à :

- Une exposition aiguë (ex. pic de pollution) : dans ce cas, ce sont par exemple des irritations oculaires ou des voies respiratoires, des crises d'asthme, une exacerbation de troubles cardio-

[23] Cf. Magali Proffit, *Effets de l'ozone sur les interactions entre plantes et pollinisateurs*, pp. 42-44.
[24] Même à des concentrations de polluants inférieures aux valeurs limites actuellement établies par l'Union européenne.

vasculaires et respiratoires qui peuvent conduire à des hospitalisations et, dans les cas les plus graves, à des décès prématurés ;

- Une exposition chronique : les effets contribuent, dans ce cas, au développement ou à l'aggravation de maladies chroniques telles que des cancers (ex. cancer du poumon, cancer de la vessie), des pathologies cardiovasculaires et respiratoires (ex. asthme, bronchopathies, broncho-pneumopathie chronique obstructive, infarctus du myocarde), etc.

En France, la part des effets sanitaires attribuable aux pics de pollution demeure très faible. C'est donc la lutte contre l'exposition chronique, tous les jours, toute l'année, qui doit être privilégiée par la mise en place de mesures permanentes de maîtrise des émissions.

Exposition maternelle

Concernant l'exposition précoce et la santé périnatale, le corpus d'études sur ce sujet est encore limité. Les nouvelles indications sont faibles et suggèrent un effet du carbone suie et des particules ultrafines sur le développement des performances cognitives de l'enfant, ainsi qu'un effet du carbone suie sur le faible poids à la naissance.

L'objectif général du projet PolluHealth[25] est d'évaluer les effets respiratoires, sur la descendance, d'une exposition maternelle à la pollution atmosphérique pendant la grossesse : à travers la simulation de trois types d'atmosphères réalistes complexes (Paris, Pékin et une « ville méditerranéenne du futur »). D'autres effets sanitaires méritent également d'être étudiés, en particulier la croissance fœtale[26]. Aux Antilles françaises, sachant qu'on observe des taux élevés d'issues défavorables de grossesse en grande partie inexpliqués, il apparaît particulièrement pertinent d'étudier l'association entre croissance fœtale et pollution particulaire. Ainsi, l'objectif principal de l'étude BrumiSaTerre[27] est d'étudier l'association entre l'exposition aux particules d'origine saharienne (épisodes de brumes de sable) et la croissance fœtale dans la population guadeloupéenne.

Exposition précoce

Les maladies allergiques respiratoires représentent aujourd'hui les pathologies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant. Elles résultent d'une sensibilisation allergénique. De nombreux facteurs potentiels de sensibilisation liés au mode et au cadre de vie[28] sont discutés dans la littérature scientifique. Dans le but de mieux caractériser le danger, le projet Ask-Paris[29] a pour objectif d'étudier l'incidence de la sensibilisation allergénique à 18 mois et à 8 ans : identifier des profils de sensibilisation à ces âges, décrire les différentes trajectoires de sensibilisation chez ces enfants entre ces deux âges et étudier l'impact du mode et du cadre de vie sur la sensibilisation et son évolution.

À l'heure actuelle, l'asthme représente la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants et sa prévalence, en France, se situe entre 10% et 15%. Parmi l'ensemble des facteurs influençant son apparition, la pollution de l'air intérieur a été identifiée comme un important facteur de risque. Tandis que les très jeunes enfants (moins de 3 ans) passent la grande majorité de leur journée en environnement intérieur, l'air respiré dans les lieux de vie (notamment à domicile mais aussi potentiellement en crèche) peut avoir des effets sur la santé.

[25] Cf. Sophie Lanone, *Exposition précoce à la pollution atmosphérique*, pp. 27-29.
[26] Dont l'association avec les concentrations atmosphériques PM_{10}, NO_2 et Co est de mieux en mieux documentée.
[27] Cf. Philippe Quénel, *Les épisodes de brumes de sable en Guadeloupe*, pp. 29-31.
[28] Environnement extérieur et intérieur (ex. expositions microbiennes).
[29] Cf. Isabelle Momas, *La sensibilisation allergénique chez le nourrisson et l'enfant*, pp. 24-26.

Pour avoir une idée globale des contaminants biologiques (ex. allergènes, moisissures, bactéries) présents dans l'habitat, Pierre Le Cann et ses collègues recherchent un nouvel indice environnemental d'exposition, à partir de prélèvements d'air, de surfaces et de poussières : projet EIIBE[30].

Parmi les sources de polluants de l'air intérieur de nature chimique, les produits de nettoyage et de désinfection sont de plus en plus suspectés pour leur rôle néfaste sur la santé respiratoire. L'objectif du projet Crespinet[31] est d'étudier l'impact des expositions en crèches à ces produits chimiques sur la santé respiratoire des nourrissons et très jeunes enfants.

En milieu de travail

Dans certains secteurs professionnels les travailleurs inhalent également des polluants présents dans l'air (ex. particules en suspension dans l'air, substances chimiques, fibres, poussières, contaminants biologiques, fumées, gaz et vapeurs) qui peuvent être dommageables pour leur santé. Pour prévenir la survenue de maladies dues à cette exposition, il est nécessaire de fixer les concentrations dans l'air à ne pas dépasser : d'où l'instauration de limites maximales, sous la forme de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) atmosphériques. Qu'elles soient indicatives[32] ou contraignantes[33], ces valeurs limites sont des outils permettant de limiter le niveau de concentration des polluants présents dans l'air en milieu professionnel ; elles indiquent la concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps donné (15 minutes ou 8 heures) sans risque connu d'altération pour la santé.

Dans le secteur du compostage, le projet Mambo[34], bien que centré sur les émissions d'ammoniac (NH_3), s'intéresse aussi aux émissions d'autres composés gazeux délétères pour l'environnement et/ou la santé des travailleurs (protoxyde d'azote, hydrogène sulfuré, composés organiques volatils notamment).

En milieu professionnel, les particules diffèrent par leur nature ; elles présentent aussi une grande diversité de taille si bien qu'il n'existe pas une méthode universelle pour caractériser l'exposition. Les particules de taille nanométrique nécessitent ainsi une approche spécifique. Le projet PURE-SNOW[35] est sans équivalent sur le plan national ou international, car il porte sur une thématique de recherche Santé-Travail « l'exposition des travailleurs du BTP à des nanoparticules de silice » non explorée à ce jour sous l'angle de la nanotoxicologie. Outre la mesure des expositions[36], son approche translationnelle et multidisciplinaire permettra d'étudier l'impact des nanoparticules de silice (SiO_2) sur la santé respiratoire : notamment, les effets dans la survenue de lésions pulmonaires observées dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez l'Homme.

Selon Valérie Lecureur, « il existe des similitudes entre les effets de la silice cristalline et les fibres d'amiante ». L'objectif du projet MacFibOsis[37] est d'étudier les effets des fibres courtes d'amiante[38]

[30] Cf. Pierre Le Cann, *Les contaminants biologiques dans l'environnement intérieur*, pp. 30-32.
[31] Cf. Nicole Le Moual, *L'exposition aux produits de nettoyage : un risque pour la santé respiratoire des nourissons et des enfants ?* pp. 22-24.
[32] Fixées par arrêté, ces valeurs représentent un objectif minimal de prévention à atteindre.
[33] Fixées par décret, ces valeurs représentent une obligation minimale pour l'employeur. Leur non-respect expose à des sanctions.
[34] Cf. Patrick Dabert, *Les émissions d'ammoniac en usine de méthanisation-compostage des déchets*, pp. 33-35.
[35] Cf. Pascal Andujar, *L'exposition des travailleurs du BTP à des nanoparticules de silice*, pp. 38-40.
[36] Prélèvements de microparticules et de nanoparticules de silice cristalline et amorphe en situations réalistes d'exposition, suivis d'analyse métrologiques.
[37] Cf. Valérie Lecureur, *Effet des fibres d'amiante sur les macrophages*, pp. 36-38.
[38] Ces fibres courtes d'amiante proviendraient de la dégradation de fibres longues.

(FCA) sur le phénotype et les fonctions des macrophages, cellules majeures de l'immunité innée. En effet, alors que l'inhalation répétée de fibres d'amiante durant les activités professionnelles contribue au développement de fibrose et de cancers mais aussi à la production d'anti-corps, les effets des FCA sont encore peu connus alors que cette classe granulométrique est présente systématiquement, et dans des proportions importantes, lors des mesures métrologiques.

Enfin, plusieurs incidents liés à des événements de type « feux/fumées » ou « feux/fumées/odeurs » ont été observés récemment en vol. Le projet Avisan[39] offre l'opportunité rare d'enregistrer, sur deux ans, la qualité de l'air à l'intérieur des cabines d'avion, lors de ces incidents, et d'étudier leur impact sur la santé des personnels navigants et, par extrapolation, sur celle des passagers.

[39] Cf. Lynda Bensefa-Colas et Jean-Ulrich Mullot, *La qualité de l'air à l'intérieur des cabines d'avion*, pp. 40-42.

Les micro-ARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines

Utilisation des miARN circulants comme indicateurs de l'exposition chronique aux particules ultrafines dans un modèle murin

Guillaume GARÇON et coll., CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, EA 4483-IMPacts de l'Environnement Chimique sur la Santé (IMPECS), Université de Lille, Lille

Les partenaires : **Laurent Alleman et coll.**, IMT Lille Douai, Univ. Lille, SAGE - Département Sciences de l'Atmosphère et Génie de l'Environnement, Lille / **Jérôme Kluza et coll.**, Univ. Lille, INSERM UMR-S 1172 - JPArc Centre de Recherche Jean-Pierre AUBERT Neurosciences et Cancer, Lille / **David Devos et coll.**, Département of Pharmacologie Médicale, CHU Lille, INSERM UMRS-1171, LICEND COEN Center, Univ. Lille

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement Itmo Cancer : 200 K€ – Contact : guillaume.gartcon@univ-lille.fr

Mots-clés : pollution atmosphérique, particules ultrafines, modèle murin, exposition chronique, interaction gènes-environnement, mécanismes physiopathologiques, profils de transcription (miARN /ARNm), voies de signalisation, miARN circulants

Selon des données récentes (OMS, 2018), neuf personnes sur dix respirent un air contenant des niveaux élevés de polluants, ce qui représente sept millions de décès dans le monde chaque année[40]. En France, la pollution atmosphérique constitue la deuxième cause de mortalité évitable – l'exposition aux particules fines ($PM_{2.5}$) pouvant réduire l'espérance de vie de deux ans dans les villes les plus polluées[41].

En effet, même si, à ce jour, il reste très difficile de discerner avec certitude le(s) polluant(s) majoritairement impliqué(s) dans l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique, les résultats de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques supportent le rôle clé joué par la fraction particulaire, et plus particulièrement par les $PM_{2.5}$ à défaut d'éléments à ce jour suffisants à l'égard des particules ultrafines (PM0.1 ou PUF). Des recherches sur les effets des PUF, en relation avec leurs caractéristiques physico-chimiques et leurs sources, sont donc nécessaires à l'amélioration des connaissances scientifiques et à l'instauration des mesures de prévention.

Les PUF sont des mélanges de micropolluants, c'est-à-dire de nombreuses substances présentes dans l'air à très faibles doses. Il est donc nécessaire, afin de mieux évaluer leur toxicité, d'utiliser un modèle *in vivo*, exposé de manière contrôlée à ces « *cocktails de polluants à très faibles doses* ». En accord avec la littérature scientifique, les profils d'expression des miARN circulants pourraient refléter l'organo-toxicité des PUF.

Les miARN sont de court acides ribonucléiques (ARN) régulateurs de l'expression des gènes. Ils peuvent jouer un rôle critique dans l'activation des voies de signalisation impliquées dans le remodelage tissulaire. Ils ont récemment été décrits comme biomarqueurs d'atteintes tissulaires, voire de cancérogenèse. Ainsi, une altération de leur profil d'expression par les PUF traduirait les interactions gènes/environnement dans les organes cibles (ex. poumons, cœur, cerveau, foie, reins). Depuis quelques années, la

[40] Site internet : https://www.who.int/fr/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action

[41] Santé Publique France, *Impacts sanitaires de la pollution de l'air en France, nouvelles données et perspectives*, juin 2016 : https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2016/impacts-sanitaires-de-la-pollution-de-l-air-en-france-nouvelles-donnees-et-perspectives

littérature décrit l'utilisation des miARN circulants comme reflets possibles des altérations organo-spécifiques. Dans le cas des PUF, les miARN circulants pourraient être utilisés comme indicateurs pertinents des expositions chroniques et/ou cumulées aux PUF, ou encore des effets organo-spécifiques des PUF, ce qui ouvrirait assurément des perspectives très novatrices en termes de biosurveillance.

Le projet de recherche : PUF-EXPOmiR

La distribution des PUF dans l'organisme reste peu décrite et l'évaluation de leur exposition déplore un manque d'outils adaptés. Il est donc important d'avoir des indicateurs pertinents pour évaluer des expositions chroniques et/ou cumulées à ces polluants de l'air, qui soient si possible détectables au niveau systémique, tels que des modifications de profils d'expression de miARN circulants.

L'originalité de ce projet réside dans le fait qu'il utilisera des PUF prélevées en milieu urbain, représentatives de celles auxquelles nous sommes exposés. Son caractère novateur consiste à associer une caractérisation physicochimique approfondie de ces PUF à une exposition chronique pulmonaire (90 jours) d'un modèle murin afin de déterminer :

- Le potentiel toxique des PUF et le comparer à ceux d'autres nanoparticules ;
- La distribution et/ou la persistance des PUF dans les organes cibles ;
- Le stress oxydant, l'inflammation, les altérations mitochondriales et la mort cellulaire (ex. apoptose, nécrose, ferroptose) dans ces organes cibles ;
- Les profils de transcription (miARN/ARNm) et les voies de signalisation associées ;
- Les profils d'expression des miARN circulants et la contribution des différents organes cibles.

Méthodologie

Les PUF sont actuellement prelevées sur un site urbain déjà identifié : Lille (Hauts-de-France)[42]. Leur caractérisation physicochimique approfondie débutera à l'autombe 2019.

L'exposition subchronique (90 jours) du modèle murins aux PUF par instillation intranasale et les prélèvements des différentes matrices biologiques, 24 heures après la dernière exposition, seront ensuite effectués : la distribution des PUF (histologie, microscopie), leur potentiel oxydant[43], l'induction des lésions oxydatives[44], inflammatoires[45] et mitochondriales[46] de même que les types de mort cellulaire seront analysés avant l'étude des profils de transcription (miARN /ARNm) et des voies de signalisation associées, puis l'identification des miARN circulants.



Illustration 6 : Pollution atmosphérique urbaine (Crédits : iStockPhoto)

Retombées attendues

Ce projet de recherche apportera des éléments originaux et novateurs afin d'accroître la connaissance sur : (i) les propriétés physico-chimiques des PUF d'origine urbaine, représentatives de celles auxquelles nous sommes exposés (ii) le potentiel oxydant des

[42] Procédé : impaction en cascade à bas débit.
[43] DTT, Ac ascorbique, DCFH.
[44] 8-OHdG, 4 HNE, Prot-CO, NRF-2, SOD.
[45] Cytokines.
[46] Glycolyse/respiration.

PUF et la pertinence de ce dernier au regard des lésions oxydatives observées *in vivo*, (iii) la distribution des PUF dans les différents organes-cibles, (iv) les mécanismes toxicologiques sous-jacents (e.g., stress oxydant, inflammation, métabolisme mitochondrial, type de mort cellulaire, voies de signalisation impliquées dans le remodelage tissulaire, les maladies ischémiques, les maladies neurodégénératives, les maladies métaboliques voire la cancérogenèse) impliqués dans la toxicité organo-spécifique des PUF, et (v) l'utilisation des miARN circulants comme indicateurs d'exposition ou d'effets des PUF, susceptibles de refléter l'interaction précoce entre ce facteur environnemental et un organe-cible spécifique.

Les interrelations entre l'asthme et ses multiples déterminants

Clarifier les interrelations entre l'asthme et ses multiples déterminants dans l'étude NutriNet-Santé

Raphaëlle VARRASO, Inserm U1168, Équipe VIMA, Villejuif

Les partenaires : **Valérie Siroux**, Inserm U1209 Institut Albert Boniot, Grenoble / **Pilar Galan**, Inserm U1153, équipe de recherche en Épidémiologie Nutritionnelle, Bobigny / **Thierry Feuillet**, Université Paris 8, CNRS U7533 LADYSS, Nanterre

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement : 238.447 € – Contact : raphaelle.varraso@inserm.fr

Mots-clés : asthme, déterminant, incidence, prévalence, facteur de risque, prévention, inégalité sociale, urbanisation, analyse intégrée, cohorte

D'après les estimations de l'OMS, environ 230 millions de personnes souffrent actuellement d'asthme dans le monde. L'asthme se manifeste par des crises récurrentes, sous forme de difficultés respiratoires, gênes et sifflements (dyspnée). C'est une maladie fréquente[47], complexe et hétérogène[48], au point que certains scientifiques évoquent non pas « un asthme » mais des « asthmes ».

La prise en charge

Si l'asthme ne peut être guéri, une bonne prise en charge permet de maîtriser la maladie et de conserver une bonne qualité de vie aux patients[49]. Pourtant, le maintien du contrôle de l'asthme (objectif principal de la prise en charge de la maladie dans les recommandations internationales) n'est pas atteint chez 40 à 50% des patients. L'asthme mal contrôlé représente un coût important pour la société et a un impact à long terme sur la

[47] L'asthme touche plus de 4 millions de personnes en France.
[48] Elle varie d'une personne à l'autre.
[49] Suivant une médication et des habitudes de vie appropriées.

qualité de vie des patients, notamment en limitant leur activité tout au long de la vie…

Les déterminants de l'asthme

L'asthme est une maladie multifactorielle particulièrement complexe qui résulte d'interrelations entre des facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux. Depuis les années 1960, on observe une augmentation constante de la maladie dans la plupart des pays industrialisés – ce qui suggère l'importance du rôle de facteurs environnementaux et comportementaux ayant changé durant cette période et liés à l'urbanisation des sociétés. De plus, il est maintenant reconnu que ces expositions ou ces comportements sont largement influencés par des déterminants sociaux, avec un gradient social de santé. Les inégalités sociales et socio-spatiales de l'asthme sont bien identifiées. Toutefois, chez les adultes, les mécanismes sous-jacents restent mal connus, et le rôle potentiel de facteurs environnementaux et comportementaux à ces inégalités n'a jamais été étudié.

La littérature actuelle converge pour dire que l'asthme résulte très probablement des interrelations de ces multiples déterminants. Hors, les études épidémiologiques conduites jusqu'à présent ont porté généralement sur l'étude d'un seul déterminant à la fois, sans analyse des effets de cumuls d'exposition.

Afin de mieux refléter la réalité, de nouvelles approches épidémiologiques considérant simultanément plusieurs déterminants sont indispensables pour une meilleure compréhension de l'apparition de l'asthme (prévention primaire) et de l'évolution du contrôle de la maladie (prévention secondaire).

Le projet de recherche : MULTIASTHMANET

L'objectif principal du projet MULTIASTHMANET est de réaliser une analyse intégrée basée sur l'étude simultanée de plusieurs déterminants modifiables de la santé respiratoire (environnementaux, comportementaux, sociaux et socio-spatiaux). C'est un projet interdisciplinaire qui permettra d'étudier :

1. Les interrelations entre les déterminants environnementaux et comportementaux sur l'asthme et le contrôle de l'asthme en utilisant des méthodes statistiques adaptées pour données corrélées afin de mettre en place des profils d'exposition ;
2. Le rôle de médiation des facteurs environnementaux et comportementaux dans l'association entre le niveau socioéconomique (NSE) et des indices d'environnement bâti sur l'asthme et le contrôle de l'asthme, en utilisant des modèles de médiation dans le contexte contrefactuel.

Méthodologie

Le projet est basé sur la cohorte NutriNet-Santé pour laquelle de nombreuses informations sont déjà recueillies[50], notamment sur les facteurs comportementaux. En 2016, 40.152 participants (nutrinautes) ont complété un questionnaire validé sur la santé respiratoire. Afin d'évaluer l'évolution des caractéristiques cliniques de l'asthme, ces participants seront invités à répondre à deux nouveaux questionnaires de suivi (suivi à un an)[51]. En ce qui concerne :

- Les déterminants environnementaux : ce projet prévoit de caractériser finement les expositions à différents facteurs largement suspectés de l'asthme tels que la vie à la ferme durant l'enfance, le tabagisme passif, l'exposition à long terme à la pollution de l'air, les expositions domestiques aux produits de nettoyage… Les expositions professionnelles seront

[50] Site internet : https://etude-nutrinet-sante.fr/
[51] Le premier questionnaire de suivi a été adressé fin 2018 : relance en cours, taux de réponse 70%.

recueillies dans le contexte du projet DEP-Asthma[52].

- Les déterminants sociaux et socio-spatiaux : le NSE sera caractérisé au niveau individuel par un questionnaire (niveau d'études) et au niveau contextuel de résidence par des indices de défaveur sociale construits à l'échelle des « Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique » (IRIS)[53]. Des indicateurs d'environnement bâti (densité de population, espaces verts, …) seront également recueillis.

À terme, ce projet permettra de mieux orienter les mesures de prévention primaire et secondaire. Il pourrait notamment permettre de réduire les inégalités sociales de santé.

[52] Christophe Paris, Raphaëlle Varraso, Pilar Galan. L'asthme aggravé par le travail : Déterminants environnementaux et professionnels de l'asthme de l'adulte. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2018, La santé au travail, pp.36-37. ⟨https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche⟩. ⟨anses-01917565⟩

[53] Découpage du territoire en mailles de taille homogène (Insee).

Les dommages économiques cumulés de la pollution de l'air intérieur et extérieur

Évaluation économique des effets sanitaires cumulés de la pollution de l'air intérieur et extérieur (projet Cumulair)

Simone SCHUCHT, Ineris, DRC/DECI/EDEN, Verneuil-en-Halatte

Les partenaires : **Olivier Chanel**, CNRS-GREQAM, UMR 7316, Marseille, École d'économie d'Aix-Marseille (AMSE)

Étude de faisabilité (de 2016 à 2018) – Financement : 43.177 € – Contact : simone.schucht@ineris.fr

Mots-clés : impact économique, pollution air, air intérieur, air extérieur, qualité air, mesure gestion, impact, inhalation, étude faisabilité, analyse bénéfice risque, monétarisation, analyse intégrée, incertitude

Pouvoir évaluer les effets sanitaires de la pollution de l'air en termes économiques permet de comparer, en une unité commune, les bénéfices[54] des politiques publiques[55] par rapport aux coûts qu'elles induisent afin de sélectionner les actions les plus bénéfiques pour la société.

En Europe, depuis la fin des années 1990, la législation européenne de réduction des émissions de polluants atmosphériques s'appuie largement sur des méthodes de quantification et de monétarisation des effets sanitaires de la pollution de l'air (analyses coûts-bénéfices). Mais la pollution de l'air intérieur n'est généralement pas intégrée, et dans les études disponibles les deux aspects, pollution de l'air extérieur et pollution de l'air intérieur, sont évalués séparément.

[54] Ou les dommages sanitaires évités.

[55] Ex. stratégies de lutte contre la pollution de l'air, réglementations.

L'étude intégrée de la pollution de l'air intérieur et extérieur

Deux projets européens de recherche ont ouvert la voie à l'étude intégrée de la pollution de l'air intérieur et extérieur : HEIMTSA[56] et INTARESE[57]. L'évaluation combinée des effets sanitaires part du constat que l'exposition est déterminée par le temps que les personnes passent dans différents micro-environnements (ex. domicile, transport, travail, système scolaire et universitaire, loisirs) et les concentrations de polluants présentes dans ces environnements. Cette approche permet *a priori* de mieux connaître les expositions des populations à la pollution de l'air intérieur et extérieur et d'éviter aussi les double-comptages entre les expositions à un même polluant dans différents environnements.

Le projet de recherche : CUMULAIR

Sur la base d'une bibliographie approfondie, le projet CUMULAIR avait pour objectif principal de faire progresser les méthodes et pratiques de l'évaluation combinée des effets sanitaires de la pollution de l'air intérieur et extérieur :

1. Étudier la faisabilité d'une évaluation des dommages économiques des effets sanitaires cumulés de la pollution de l'air intérieur et extérieur en France ;
2. Étudier la pertinence de travailler sur des évaluations de stratégies et mesures de gestion qui pourraient avoir des impacts sur différents milieux, différentes populations ou impacter différents types d'expositions ;
3. Mettre en œuvre une première évaluation économique sommaire des effets sanitaires cumulés pour illustrer un cas d'étude simple d'une stratégie combinant plusieurs milieux ou voies d'expositions ou populations.

Méthodologie

La première partie reposait essentiellement sur des recherches bibliographiques d'études de cumul de polluants et de leurs effets sanitaires et sur des recherches de données disponibles : disponibilité des informations nécessaires au calcul des effets sanitaires de la pollution de l'air dans différents micro-environnements (ex. polluants pertinents et effets sanitaires associés, relations dose-réponse, populations exposées, taux d'incidence et de prévalence relatifs aux effets sanitaires…). Une formalisation de différents cas de cumul a complété ces recherches. Pour les autres parties, la recherche bibliographique d'études d'impact de politiques de gestion de la qualité de l'air, de l'énergie, des transports… a été complétée par des réflexions méthodologiques.



Illustration 7 : Pollution atmosphérique liée au trafic automobile (Crédits : iStockPhoto)

Résultats

L'étude de faisabilité (1er objectif) montre que les données de base nécessaires à la quantification des effets sanitaires de la pollution de l'air extérieur ne présentent pas de facteur limitant significatif. Les concentrations des principaux polluants sont, par exemple, mesurées en continu par le réseau des AASQA ; ces données sont disponibles et peuvent être complétées par la modélisation. Il est donc possible de calculer l'exposition de la

[56] *Health and Environment Integrated Methodology and Toolbox for Scenario Assessment*.
[57] *Integrated Assessment of Health Risks of Environmental Stressors in Europe*.

population aux différents polluants de l'air extérieur à haute résolution spatiale et de quantifier les principaux effets sanitaires.

Par contre, en ce qui concerne la pollution de l'air intérieur, les données et connaissances disponibles sont moins complètes (ex. mesures ponctuelles, taux de transfert par infiltration de l'air entaché d'incertitude…). Ce calcul de l'exposition de la population aux polluants de l'air intérieur nécessite donc des hypothèses fortes et oblige à extrapoler à partir d'un nombre de données assez limité.

Pour le calcul des dommages économiques combinés de la pollution de l'air, des connaissances sont encore manquantes. En effet, si de nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques témoignent de l'importance des situations de cumuls de polluants[58], la quantification de ces effets cocktail fait encore souvent défaut. Étant donné la multitude de mélanges de polluants possibles, la tâche de quantification des effets est immense. Alors qu'il est possible d'additionner (sans double-comptage) les effets sanitaires de deux polluants différents dans deux milieux différents[59], le calcul des effets d'une exposition jointe au même polluant dans différents environnements implique des incertitudes importantes.

Par ailleurs, l'étude identifie des domaines politiques et des stratégies pour lesquels il serait pertinent d'évaluer les effets combinés potentiels sur l'air intérieur et extérieur (2ème objectif) : pour certaines politiques visant l'énergie (efficacité énergétique des bâtiments) et le transport, la réduction de polluants à la source (comme la réduction des solvants dans des produits de consommation) ou la gestion des déchets ménagers. Il faut néanmoins être conscient du manque de données et de leur grande variabilité.

Enfin, compte-tenu de la complexité des différentes composantes, l'étude de cas (3ème objectif) a été remplacée par une réflexion méthodologique sur la démarche, les hypothèses nécessaires, les données existantes et manquantes et les lacunes qu'un futur projet complet aurait à considérer, en l'illustrant avec une politique générale affectant les émissions de polluants atmosphériques liées au secteur des transports.

[58] Beaucoup de mélanges présentent des interactions significatives qui peuvent d'ailleurs être sur- ou sous-additives. D'autres mélanges peuvent entraîner des effets toxiques même dans le cas de polluants classés individuellement non-toxiques.

[59] D'autant plus si les effets sanitaires ne sont pas les mêmes (il s'agit en effet d'une somme d'effets sanitaires et non d'une évaluation d'effets sanitaires joints).

L'impact de la composante chimique des particules fines sur la santé respiratoire

Impact des PM2,5 variant selon leur source (influence trafic routier *versus* industrie) sur la santé respiratoire. Approche *in vitro*

Sophie ACHARD, Université Paris Descartes, Laboratoire de Santé publique et Environnement, équipe HERA « *HealthEnvironmental Risk Assessment* », UMR Inserm 1153 CRESS

Les partenaires : **Fabrice Cazier**, Centre Commun de Mesures (CCM) / **Anthony Verdin**, Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant (UCEIV), Université du Littoral Côte d'Opale, Dunkerque

Étude *in vitro* (de 2016 à 2019) – Financement : 99.996 € – Contact : sophie.achard@parisdescartes.fr

Mots-clés : particules fines, particules atmosphériques, émission, pollution atmosphérique, trafic, automobile, industrie, Dunkerque, Roubaix, composition chimique, qualité air, air extérieur, métrologie, valeur référence, appareil respiratoire, poumon, aérosol, inhalation, facteur risque, exposition, risque sanitaire, étude sur modèle, épithélium respiratoire, in vitro, biomarqueur, inflammation, stress oxydant

La pollution atmosphérique est considérée comme un important facteur de risque dans le développement de pathologies humaines, principalement respiratoires et cardiovasculaires. Elle suscite une préoccupation majeure de santé publique d'autant plus que le CIRC a classé, en 2013, la pollution de l'air extérieur comme cancérogène certain pour l'Homme (groupe 1) – les particules atmosphériques (PM) étant les plus étroitement associées à une incidence de cancers, en particulier du poumon.

Les particules atmosphériques

De nature très variée (minérale, carbonée, aqueuse ou biologique), les particules atmosphériques ne constituent pas une entité bien définie, mais un mélange complexe et hétérogène dont chaque élément est caractérisé par un état (liquide ou solide), une granulométrie, une composition chimique et une dynamique d'évolution dans l'atmosphère. Après leur formation, les particules vont interagir entre elles et adsorber à leur surface des composés très différents comme des composés organiques volatils (COV), des hydrocarbures aromatiques polyclycliques (HAP), des métaux lourds (nickel, plomb, cadmium, arsenic), des pesticides et des contaminants biologiques (pollens, endotoxines, moisissures), formant ainsi de véritables « cocktails » chimiques environnementaux.

Aujourd'hui, il est reconnu que la taille des particules détermine leur capacité à pénétrer et à s'accumuler, plus ou moins profondément, dans l'organisme. Plus elles sont fines, plus elles pénètrent profondément dans le poumon, entraînant avec elles les composés adsorbés à leur surface (allergènes, métaux lourds, hydrocarbures) pouvant avoir un fort impact sanitaire. Dans ce contexte, la question centrale est de savoir : quel est l'impact de la composante chimique des particules sur l'appareil respiratoire ?

Le projet de recherche : TriPleR

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact, immédiat et retardé, des particules fines[60] en lien avec les sources d'émission. Notre hypothèse était qu'à côté de la distribution des particules selon leur taille, leur contact plus ou moins long avec l'épithélium respiratoire (*via* le film muqueux) pouvait conduire à une interaction entre la fraction chimique et le tissu, provoquant alors un effet retardé et/ou prolongé dans la réponse cellulaire.

[60] $PM_{0,3\text{-}2,5}$.

Méthodologie

Les prélèvements de particules en suspension dans l'air ambiant ont été réalisés en conditions réelles, sur deux sites du nord de la France, de typologie différente :

- Grande-Synthe-Dunkerque, site localisé à proximité d'activités sidérurgiques et chimiques ;
- Roubaix, site de proximité automobile situé en zone urbaine.

Une fois prélevées, les particules ont été caractérisées physiquement (granulométrie et morphologie) et chimiquement avant d'évaluer leurs effets biologiques.

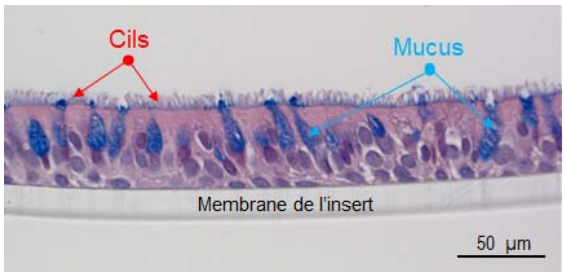


Illustration 8 : Épithélium respiratoire humain reconstruit (MucilAir™), coloration Hemalun Eosine-Bleu Alcian, microscopie optique (x 200) Source : Sophie Achard en collaboration avec la Plateforme d'imagerie de la faculté de Pharmacie

Afin de comprendre l'impact des PM sur la réponse biologique, différentes démarches expérimentales peuvent être mises en œuvre. Les modèles cellulaires les plus utilisés sont les lignées cellulaires humaines d'origine alvéolaire (A549) ou bronchique (Beas-2B, Calu-3). Cependant, il s'agit principalement d'études à court terme menées avec des expositions uniques qui ne reflètent ni la situation *in situ* des cellules épithéliales dans l'arbre respiratoire, ni le type de contact existant entre cellules épithéliales et aérosols, principalement parce que les cellules sont exposées dans des conditions submergées (liquide-liquide). Pour se rapprocher le plus possible des conditions réelles d'exposition (à l'interface air-liquide), les expérimentations ont été menées sur un modèle 3D d'épithélium respiratoire humain reconstruit (MucilAir™) à partir de cellules épithéliales d'origine nasale, prélevées sur des donneurs non-fumeurs et sans pathologie respiratoire[61].

Résultats

À côté des études *in vivo* sur l'homme (volontaire sain ou à risque) et l'animal, notre démarche démontre que l'impact des PM peut être étudié *in vitro* à l'aide d'un modèle 3D de type épithélium respiratoire reconstruit, répondant à la règle des « 3R »[62]. Elle démontre aussi la nécessité de mettre en place une chronicité des expositions pour appréhender les effets de cumul sur les réponses biologiques de type inflammation et stress oxydant.

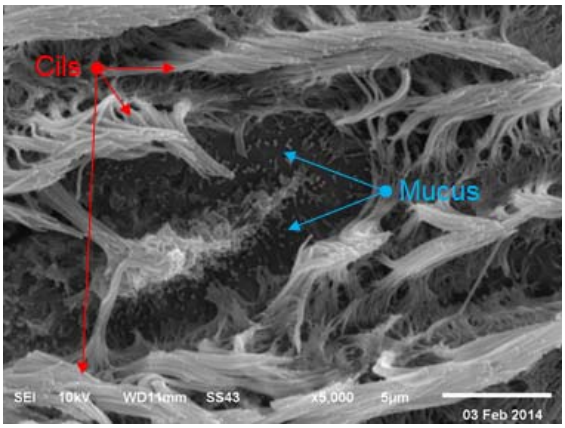


Illustration 9 : Partie apicale d'un épithélium respiratoire humain reconstruit (MucilAir™), coloration Oxyde d'osmium, microscopie à balayage (x 5000) – Source : Sophie Achard en collaboration avec la Plateforme d'imagerie de la faculté de Pharmacie

Enfin, nos résultats font apparaître que les particules de typologie industrielle sont plus actives que les particules de typologie urbaine (trafic) en termes d'activation métabolique, de stress oxydant et d'inflammation confirmant l'existence d'un lien avec leur composition chimique. En effet, les PM collectées sur le site

[61] À partir d'un pool de 14 donneurs, l'épithélium ainsi reconstruit est constitué d'environ 5.10^5 cellules de trois types différents (cellules ciliées, cellules à mucus et cellules basales) et présente des jonctions serrées, un transport ionique actif, une activité métabolique et muco-ciliaire.

[62] Principe éthique des « 3R » : réduire, remplacer et raffiner.

industriel sont 8 fois plus riches en HAP et 1,5 fois en éléments métalliques (composés reconnus pour leur impact sanitaire) que les particules collectées sur le site trafic urbain. Les PM collectées sur le site trafic urbain sont, quant à elles, 2 fois plus riches en composés hydrocarbonés (paraffine). Ainsi, il semble indispensable de considérer la chimie des particules, en lien avec les sources d'émission, pour conclure quant à leurs effets sanitaires : 10 µg/m^3 n'auront pas le même impact sur la santé humaine selon leur source d'émission.

L'exposition aux produits de nettoyage : un risque pour la santé respiratoire des nourissons et des enfants ?

Impact des expositions environnementales aux produits de NETtoyage et de désinfection sur la santé RESPIratoire des nourissons et très jeunes enfants en Crèches

Nicole LE MOUAL, Inserm U1168, Villejuif

Les partenaires : **Orianne Dumas**, Inserm U1168, Villejuif / **Corinne Mandin**, CSTB, Département Énergie, Santé, Environnement, Champs-sur-Marne / **Valérie Siroux**, Inserm U1209, Institut Albert Bonniot, Grenoble / **Barbara Le Bot**, EHESP, LERES, Rennes / **Étienne Sévin**, EPICONCEPT, Paris

Projet de recherche (depuis 2017) – Financement ADEME : 230.000 € - Contact : nicole.lemoual@inserm.fr

Mots-clés : produit chimique, produit de nettoyage, nettoyage, désinfection, crèche, exposition, enfant, nourrisson, santé, appareil respiratoire, allergène, composés organiques volatils, perturbateur endocrinien, composé irritant, méthode, application smartphone, code-barres, épidémiologie, prévention, facteur de risque

De nombreuses études suggèrent l'existence de liens entre l'exposition environmentale précoce et la survenue de maladies chroniques. Ainsi, l'exposition aux produits de nettoyage est considérée comme un facteur de risque émergent pour la santé respiratoire des enfants. À domicile, une association entre l'utilisation de ces produits par les parents et les sifflements respiratoires a été suggérée chez de très jeunes enfants (moins de 18 mois). Mais, les substances chimiques en cause restent mal connues - les détergents/désinfectants pouvant contenir des allergènes, irritants, perturbateurs endocriniens…

D'autre part, quelques études suggèrent une association entre certains composés organiques

volatils (COV) et l'asthme, dont une seule chez de très jeunes enfants (moins de 3 ans).

En crèche

Les enfants fréquentant les crèches pourraient être particulièrement exposés. D'une part, les tâches de nettoyage sont souvent réalisées en leur présence. D'autre part, les très jeunes enfants ont tendance à mettre les objets à la bouche et pourraient être exposés *via* plusieurs voies d'exposition (ex. ingestion, inhalation, voie cutanée). Or, les expositions environnementales en crèche ont été peu étudiées en lien avec la santé.



Illustration 10 : Logo de l'étude CRESPI

Le projet de recherche : CRESPINET

L'importance d'étudier l'impact de l'exposition environnementale précoce sur la santé de l'enfant a été soulignée, notamment pour mieux évaluer les origines développementales de la santé (DOHaD) et développer des stratégies de prévention.

L'originalité du projet CRESPINET réside dans le fait qu'aucune étude épidémiologique, à ce jour, n'a porté sur :

1. L'effet de l'exposition précoce aux produits de nettoyage/désinfection en crèche sur la santé respiratoire au cours des premières années de la vie
2. L'utilisation de méthodes novatrices et complémentaires pour améliorer l'évaluation de ces expositions : mesures dans l'environnement (composés organiques volatils et semi-volatils), questionnaire détaillé, identification des composés des produits utilisés *via* une application smartphone pour scanner le code-barres des produits[63] et informer sur leur usage.

Méthodologie

Le projet porte sur la réalisation d'une étude épidémiologique (CRESPI) auprès d'enfants de 100 crèches françaises. Un échantillon de 400 crèches[64] en Ile-de-France a été tiré au sort à partir du fichier des Établissements d'Accueil de Jeunes Enfants.
Chacune des 100 premières crèches volontaires fera l'objet d'une journée de visite par deux enquêteurs spécialisés pour :

- Préciser les objectifs de l'étude aux personnels/parents de la crèche, transmettre le matériel de collecte des données et prêter un smartphone, comprenant une application pour scanner les codes-barres des produits de nettoyage (COBANET-crèche), aux personnels de la crèche ;
- Réaliser des prélèvements de poussières au sol *via* un aspirateur adapté (mesures des COSV dont triclosan, muscs de synthèse, alkylphénols) et disposer les appareils de mesure de la qualité de l'air intérieur (mesures de dioxyde de carbone et COV dont terpène et éthers de glycol)
- Collecter, selon un calendrier détaillé, les tâches de nettoyage des pièces (ex. toilettes, dortoir) et surfaces (ex. jouets, vitres, tables à langer).

La santé respiratoire des enfants et son suivi mensuel se fera *via* une application smartphone qui a été développée pour ce projet.

[63] Nicole Le Moual. Utilisation de Codes-Barres pour évaluer les expositions aux produits de nettoyage - COBANET : Utilisation de Codes-Barres pour évaluer les expositions professionnelles ou domestiques aux produits de nettoyage et de désinfection – Étude de faisabilité. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2018, La santé au travail, pp.10-12. ⟨https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche⟩. ⟨anses-01853634⟩

[64] En moyenne, 30 enfants par crèche.

Nous avons obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) pour ce projet et le dossier est en cours d'évaluation à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

L'étude démarrera, dès l'obtention de l'accord, par une réunion préliminaire de présentation de l'étude aux parents et personnels de ces crèches puis par la journée de visite en crèche, dans 4 crèches pilotes puis dans les premières crèches volontaires parmi celles tirées au sort (*a priori* courant novembre).

À ce jour, nous avons obtenu un accord de principe pour une cinquantaine de crèches (~40%) et 23 refus de participation (~20%) sur les 130 premières crèches contactées. Nous sommes en attente de réponse pour une soixantaine de crèches.

Retombées :

Ces applications Smartphone seront utilisables dans d'autres études épidémiologiques collaboratives. Une base de données sur les composés des produits de nettoyage/désinfection est en cours de mise en place.

La sensibilisation allergénique chez le nourrisson et l'enfant

Évolution de la sensibilisation au cours des premières années de vie et facteurs de risque liés au mode et à l'environnement de vie, dans la cohorte PARIS

Isabelle MOMAS, Université Paris Descartes, Inserm UMR 1153-CRESS, Équipe HERA « Health Environmental Risk Assessment » (ex- EA 4064), Paris

Projet de recherche (de 2015 à 2019) – Financement : 199.160 € – Contact : isabelle.momas@parisdescartes.fr

Mots-clés : sensibilisation, allergie, nourrisson, enfant, facteur de risque, épidémiologie, prévalence, indicateur, Ile-de-France, mode de vie, histoire naturelle, antigène, anticorps, immunoglobuline E, puce à allergènes

Classées quatrième maladie chronique mondiale par l'OMS, les allergies constituent un problème majeur de santé publique. Elles regroupent, par ordre décroissant, la rhinite ou rhino-conjonctivite (15-20%), la dermatite atopique (15-20%), l'asthme (5-10%) et l'allergie alimentaire (2-3%). Leur prévalence a considérablement augmenté, au cours des trente dernières années, dans les pays industrialisés.

La sensibilisation allergénique

Les maladies allergiques résultent d'une sensibilisation allergénique préalable. Cette sensibilisation se définit comme une réponse immunologique inadaptée de l'organisme face à une substance étrangère (antigène) et provoque la production d'anticorps (immunoglobulines spécifiques).

Selon le projet européen MeDALL[65], 38% des cas de co-morbidité d'eczéma, de rhinite et d'asthme à 8 ans sont attribuables à une sensibilisation allergénique à 4 ans. D'une manière générale, les prévalences européennes

[65] Site internet : http://www.eisbm.org/projects/medall/

en termes de senbilisation allergénique chez l'enfant varient :

- de 24,1% à 40,4% entre 4 et 6 ans
- de 34,8% à 47,9% entre 8 et 10 ans[66].

Des données similaires sont observées aux États-Unis où près d'un enfant sur deux âgé de plus de 6 ans serait sensibilisé[67]. Par ailleurs, les sensibilisations aux allergènes alimentaires (trophallergènes) nombreuses chez le nourrisson tendent à disparaître avec l'âge[68] tandis que les sensibilisations aux allergènes d'origine respiratoire (pneumallergènes) apparaissent progressivement[69]. Ainsi, les enfants se sensibilisent et se désensibilisent naturellement. Cette histoire naturelle est mal connue. De nombreux questionnements sur le rôle potentiel de facteurs liés au mode et au cadre de vie et à l'environnement restent en suspens.



Illustration 11 : La sensibilisation allergénique chez le jeune enfant (Crédits : iStockPhoto)

Le projet de recherche : ASK-PARIS

Ce projet épidémiologique vise à explorer l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique et les facteurs associés, chez les enfants de la cohorte de naissances PARIS[70]. Il s'agit de :

i) de décrire les profils de sensibilisation allergénique chez le nourrisson et l'enfant,
ii) d'étudier l'association entre ces profils et la morbidité allergique,
iii) d'identifier les facteurs de risque de cette sensibilisation.
Cette cohorte de naissances offre l'opportunité rare d'étudier l'incidence de la sensibilisation allergénique au cours des premières années de la vie, grâce aux dosages de marqueurs sanguins d'atopie à 18 mois[71] et à 8 ans.

Méthodologie

Dans le cadre du suivi de la cohorte prospective de naissances en population générale Pollution and Asthma Risk: an Infant Study (PARIS), la sensibilisation allergénique a été évaluée chez 1 860 nourrissons à 18 mois et 1 007 enfants à 8/9 ans par dosage des IgE totales et spécifiques dirigées contre 16 et 19 allergènes, respectivement. De plus, la puce ISAC® a permis le dosage semi-quantitatif et simultané de 112 protéines allergéniques issues de 51 sources allergéniques différentes. Les informations concernant la santé et le cadre de vie des enfants ont été recueillies par questionnaires standardisés répétés. Chez le nourrisson, des profils allergiques précoces ont été identifiés et leur caractère prédictif de la morbidité allergique chez l'enfant à 6 ans a été évalué. Au cours des 8 premières années de vie, des profils de sensibilisation et des profils de morbidité ont ensuite été établis par classification non supervisée et mis en relation par régression logistique multinomiale. Enfin, les facteurs associés à la sensibilisation allergénique chez le nourrisson ont été étudiés par régression logistique multivariée.

Résultats

Dès 18 mois, 13,8% des enfants étaient sensibilisés et 6,2%, multi-sensibilisés. À 8/9 ans, ces prévalences étaient de 34,5% et 19,8%, respectivement. Les profils de sensibilisation identifiés chez le nourrisson (3

[66] Données issues de cinq cohortes de naissances.
[67] Étude transversale américaine NHANES 2005-2006 : https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm
[68] Incidences annuelles de 10% à 3% entre 1 et 6 ans.
[69] Incidences annuelles de 1,5% à 8% entre 1 et 6 ans.
[70] De l'anglais, « *Pollution and Asthma Risk : an infant study* ».
[71] Données peu souvent disponibles à cet âge.

profils) et dans l'enfance (5 profils) différaient au regard de la morbidité allergique. Le recours à la puce ISAC® a permis d'affiner, à l'échelle moléculaire, les données de sensibilisation allergénique obtenues par la méthode immuno-enzymatique, tout en confirmant les grandes sources d'allergènes : acariens, graminées, en distinguant les sensibilisations isolées aux graminées de celles associant graminées, pollens d'arbres, chat et bouleau (protéines de la famille PR-10). Il est mis en évidence la co-sensibilisation Alternaria/kiwi récemment décrite dans la littérature. L'analyse étiologique a précisé le rôle des facteurs individuels tels que le sexe, les antécédents familiaux de maladies allergiques et le poids de naissance, ainsi que celui de plusieurs indicateurs d'exposition précoce aux microorganismes, dans le sillage de la théorie hygiéniste, tels que la césarienne, la présence de frères et sœurs et la mise en garde collective. En outre, elle a mis en lumière le rôle des expositions précoces aux allergènes d'animaux domestiques et alimentaires en lien avec la sensibilisation aux trophallergènes, aux pneumallergènes et avec la sensibilisation multiple.

Conclusion

Cette recherche contribue à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la sensibilisation allergénique, et ce, dès les premières années de vie. Cette connaissance est essentielle à la prévention des maladies allergiques qui en découlent. Ainsi, l'évaluation du risque de maladie allergique devrait tenir compte de la précocité et de la mutiplicité des sensibilisations allergéniques, des allergènes impliqués et des niveaux d'IgE spécifiques et non uniquement du "fait d'être sensibilisé" considéré en variable dichotomique (IgE spécifique ≥ 0,35 kU_A/L), comme cela est fait habituellement. Ceci est particulièrement important pour les acariens.

Publications :

Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:792–800.

Gabet S, Just J, Couderc R, Bousquet J, Seta N, Momas I. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:831–837.

Exposition précoce à la pollution atmosphérique

Effets respiratoires d'expositions à des épisodes simulés de pollution atmosphérique

Sophie LANONE, Inserm U955, Équipe 4, Faculté de Médecine, Créteil

Les partenaires : **Patrice Coll**, LISA, Campus Centre UPEC, Créteil

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement ADEME : 199.399 € – Contact : sophie.lanone@inserm.fr

Mots-clés : pollution atmosphérique, particule fine, qualité air, changement climatique, exposition maternelle, gestation, vulnérabilité, aérosol, appareil respiratoire, inflammation, synergie, oxyde azote, ozone, souris, stress oxydant, monoxyde de carbone, dioxyde de soufre, autophagie, chambre simulation

La pollution atmosphérique est associée à des atteintes respiratoires, avec diminution de la croissance et de la fonction pulmonaires, ou encore morbidité et/ou mortalité exagérées pour certains patients. Au niveau cellulaire, les processus biologiques principalement décrits sont l'induction d'une inflammation et la génération d'un stress oxydant. Des études récentes suggèrent que l'autophagie[72] pourrait représenter un mécanisme d'action à documenter, de par sa capacité à contrôler l'inflammation et le stress oxydant.

Un mélange complexe

Un verrou des études des effets sur la santé de la pollution atmosphérique réside dans l'extrême complexité du « mélange atmosphérique » : mélange complexe (qui évolue dans l'espace et dans le temps) constitué de plusieurs milliers de composés. Dans les zones urbaines, la qualité de l'air est notamment influencée par la proximité du trafic routier, avec comme contributeurs majeurs les oxydes d'azote et les particules fines.

Du point de vue de la santé, les constituants de la pollution atmosphérique le plus souvent associés à des effets délétères sont les polluants gazeux (ex. ozone, dioxyde de soufre, monoxyde de carbone, oxydes d'azote, composés organiques volatils…) et les particules. Cependant, la pertinence d'une telle approche (basée sur l'étude des composants isolés de la pollution) est entamée du fait de l'absence de considération de la synergie suspectée entre ces différents composants.

Le projet de recherche : PolluHealth

À travers la simulation d'atmosphères réalistes complexes, l'objectif principal du projet PolluHealth est d'évaluer les effets respiratoires, sur la descendance, d'une exposition maternelle à la pollution atmosphérique pendant la gestation. Notre étude originale vise à :

1. Générer et caractériser trois types d'atmosphères polluées complexes. Pour étudier les impacts du changement climatique sur la santé, trois simulations ont été choisies comme représentatives : celle d'une ville urbaine européenne moyennement polluée (Paris), celle d'une mégalopole fortement polluée (Pékin) et enfin, celle d'une « ville méditerranéenne du futur » (intégrant les effets du réchauffement climatique) ;
2. Évaluer les conséquences respiratoires de l'exposition de souris gestantes à ces trois types d'atmosphères sur leur descendance : caractériser en particulier le rôle de l'autophagie (en réponse à ces expositions) et évaluer le potentiel oxydant de ces atmosphères, notamment des aérosols générés.

Méthodologie

Notre projet est basé sur le couplage d'une chambre de simulation atmosphérique

[72] Dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes : mécanisme essentiel au maintien de l'équilibre cellulaire.

« CESAM »[73] (dédiée à l'étude des processus atmosphériques multiphasiques[74]) avec une enceinte d'exposition de souris. Des souris[75] gestantes seront exposées[76] quotidiennement pendant toute la durée de la gestation aux différents aérosols générés par la plateforme « CESAM ». Les souriceaux seront étudiés 1 jour avant la délivrance spontanée, à 14 jours (adolescence) et 90 jours (âge adulte). À chaque étape, des prélèvements seront effectués et conservés pour les analyses biologiques[77]. Une analyse morphologique sera effectuée à J14 et J90 ainsi qu'un lavage broncho-pulmonaire et une analyse de la fonction respiratoire à l'âge adulte.



Illustration 12 : Plateforme CESAM (Auteur : Sophie Paineau-Lanone)

Ce montage expérimental est unique en France, en Europe et pour l'instant dans le monde. Il nous permettra d'aborder la question des impacts de la pollution de l'air sur la santé avec une approche particulièrement novatrice.

[73] Site internet : http://www.u-pec.fr/plateforme-cesam-chambre-de-simulation-atmospherique-multiphasique--701987.kjsp

[74] Ex. formation des aérosols secondaires, réactivité des composés gazeux en phase nuageuse…

[75] Modèle C57BL/6J.

[76] Corps entier.

[77] Avec un focus sur l'inflammation et le stress oxydant. L'autophagie sera caractérisée, de plus, grâce à des méthodes statiques et dynamiques.

Les épisodes de brumes de sable en Guadeloupe

Brumes de sable et croissance fœtale en Grande-Terre et Basse-Terre (Guadeloupe)

Philippe QUÉNEL, UMR 1085 Inserm-Irset, EHESP, Rennes

Les partenaires : **Barbara Le Bot**, EHESP, Leres, Rennes / **Christina Raghoumandan**, Gwad'Air, Petit Bourg / **Antoine Talarmin**, Institut Pasteur de la Guadeloupe, Morne Jolivière, Abymes / **Erika Upegui**, Universidad Distrital Francisco Jodé de Caldas, Bogota, Colombie

Projet de recherche (depuis 2016) – Financement : 199.867 € – Contact : philippe.quenel@ehesp.fr

Mots-clés : brume, sable, phénomène météorologique, risque sanitaire, Guadeloupe, Antilles françaises, exposition, pollution atmosphérique, particule fine, cohorte, grossesse, croissance fœtale, microorganisme, bactérie, *Bacillus*, *Streptococcus*

Périodiquement, les Antilles françaises sont touchées par des épisodes de « brumes de sable » constituées de particules fines (inférieures à 10 micromètres)[78] en provenance du Sahara. Ces épisodes se répètent plusieurs fois dans l'année. Ils peuvent durer plusieurs jours et conduisent régulièrement à des alertes à la pollution atmosphérique.

Le phénomène météorologique

Le mécanisme de ces « brumes de sable » est bien connu. Quand la zone intertropicale de convergence est positionnée entre le Sahara et les Antilles, les masses d'air chaud de l'hémisphère nord et de l'hémisphère sud convergent, entraînant les particules désertiques. Sous l'effet des vents alizés, ces dernières parcourent de longues distances au-dessus de l'Océan atlantique, à une altitude comprise entre 1.500 et 6.000 mètres, pour atteindre les Antilles.

Les effets sur la santé

Les études relatives aux effets sanitaires potentiellement liés à ces épisodes de « brumes de sable » sont peu nombreuses. Principalement menées sur le pourtour méditerranéen[79], elles se sont focalisées sur les effets cardiovasculaires et respiratoires à travers l'étude de la mortalité et des hospitalisations (toutes causes confondues : cardiovasculaires, respiratoires et asthme de l'enfant). Mais leurs conclusions divergent selon les régions soulignant la nécessité de mieux caractériser ces particules, d'étudier leur potentielle toxicité et de conduire de nouvelles études épidémiologiques.

Dans la région des Caraïbes, le sujet est moins bien documenté, avec des résultats également divergeants sur les affets cardio-vasculaires ; alors qu'à La Barbade, aucun lien n'a été mis en évidence entre les brumes de sable et les consultations pédiatriques pour asthme à l'hôpital (1996-1997), à Trinidad, une relation a été retrouvée entre les admissions aux urgences pédiatriques pour asthme (2001-2002) de même qu'en Guadeloupe (2011), et en Martinique avec les admissions hospitalières adultes pour causes cardio-vasculaires ou respiratoires (2001-2006).

D'autres effets que ceux portant sur l'appareil cardiovasculaire méritaient également d'être étudiés : en particulier, la croissance fœtale dont l'association avec les concentrations atmosphériques en particules fines (PM10) est de mieux en mieux documentée – et ce, d'autant plus que les données de la littérature relatives à ce sujet mettent en avant la toxicité de certains métaux (ex. cadmium, plomb, arsenic) et composés organiques (ex. phtalates, pesticides) potentiellement présents dans les « brumes de sable ». Sachant qu'on observe aux Antilles françaises, des taux élevés d'issues défavorables de grossesse (en grande

[78] 10 µm. Le micromètre vaut 1 millionnième de mètre.

[79] On estime sur le pourtour méditerranéen que les poussières sahariennes représentent la source principale (de 5 à 50%) des concentrations de fond en particules fines (PM10) avec des contributions saisonnières pouvant atteindre jusqu'à 80%.

partie non expliqués), il apparaissait pertinent d'étudier l'association entre la croissance fœtale et épisodes de « brumes de sable » survenant dans cette région.

Le projet de recherche : BrumiSaTerre

L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre l'exposition aux particules fines d'origine saharienne et la croissance fœtale en Guadeloupe et de caractériser les « brumes de sable » sur le plan minéralogique, chimique et microbiologique.

Méthodologie

Les données épidémiologiques ont été extraites de la cohorte mères-enfants Timoun, mise en place en Guadeloupe entre 2004 et 2007 : 1.068 femmes venues consulter au cours de leur 3ème trimestre de grossesse au CHU de Pointe-à-Pitre, au CHG de Basse-Terre ou en PMI, ont été incluses dans cette cohorte. L'entretien avec une sage-femme lors de suites de couches a permis de recueillir les caractéristiques sociodémographiques (niveau d'études, statut marital, emploi…), les antécédents médicaux et obstétricaux et les habitudes de vie (consommation de tabac, d'alcool) de la femme enceinte. Les informations concernant la grossesse, l'accouchement, l'état de santé et les paramètres anthropométriques du nouveau-né ont été recueillies à partir du dossier médical. La croissance foetale a été caractérisée par trois indicateurs : le retard de croissance intra-utérin (défini par un petit poids pour l'âge gestationnel d'après une référence interne), le poids de naissance et le périmètre crânien.

Grâce au géocodage de l'adresse au moment de la grossesse, l'exposition aux « brumes de sable » a pu être estimée rétropsectivemement tout au long de la grossesse pour chacune des femmes de la cohorte à partir des données de surveillance des particules fines (PM_{10}) réalisées par l'Association de surveillance de la qualité de l'air « *Gwad'Air* ».

En complément de ces données de surveillance, des prélèvements d'air ont réalisés en zone rurale, littorale et urbaine à l'occasion d'épisodes de brumes de sable et hors épisodes afin de pouvoir analyser et caractériser les particules sur le plan microbiologique (bactéries, mycètes, parasites et virus), minéralogique et chimique.



Illustration 13 : Capteurs pour analyse microbiologique, St Félix (Crédits : Institut Pasteur de la Guadeloupe)

Premiers résultats

Les premières analyses épidémiologiques ont mis en évidence une association entre l'exposition aux « brumes de sable » pendant la grossesse et la prématurité en Guadeloupe[80]. Pendant la grossesse, les concentrations moyennes de PM_{10} estimées pour les femmes de la cohorte variaient de 13,17 à 34,92 µg/m^3, tandis que la proportion d'épisodes intenses de poussière variait de 0 % à 19,41 %. L'analyse des données a permi de mettre en évidence une augmentation des risques relatifs (ajustés sur les facteurs socio-démographiques et médicaux) de prématurité, tant pour les concentrations moyennes de PM_{10} (risque de 1,4 en moyenne) que pour la proportion d'épisodes intenses de poussière (risque de 1,54 en moyenne).

[80] Viel JF., Mallet Y., Raghoumandan C., Quénel P., Kadhel P., Rouget F., Multigner L. Impact of Saharan dust episodes on preterm births in Guadeloupe (French West Indies). Occupational and Environmental Medicine 2019;0:1–5. doi:10.1136/oemed-2018-105405.

Les analyses minéralogiques, chimiques et microbiologiques sont en cours d'exploitation.

Publications :

Viel JF., Mallet Y., Raghoumandan C., Quénel P., Kadhel P., Rouget F., Multigner L. Impact of Saharan dust episodes on preterm births in Guadeloupe (French West Indies). Occupational and Environmental Medicine 2019;0:1–5.

doi:10.1136/oemed-2018-105405.

Les contaminants biologiques dans l'environnement intérieur

Élaboration d'un indice environnemental d'exposition aux biocontaminants en environnement intérieur

Pierre LE CANN, École des Hautes Études en Santé Publique, Rennes

Les partenaires : **Jean-Pierre Gangneux**, Université de Rennes 1, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, UMR Inserm U1085, irset, Rennes

Projet de recherche (2016-2018) – Financement : 49.999 € – Contact : Pierre.Lecann@ehesp.fr

Mots-clés : exposition, air intérieur, polluant, moisissure, asthme, composé organique, bactérie, appareil respiratoire, allergène, mesure, confinement, économie énergie, isolation thermique, qualité air, humidité, toux, trouble respiratoire, immunoglobuline E, bioaérosol, procayote, eucaryote

Nous passons 90% de notre temps dans des espaces clos : logements, écoles, transports, bureaux… La qualité de l'air intérieur joue donc un rôle important sur notre santé, d'autant plus que les polluants de l'air peuvent y être 2 à 5 fois plus concentrés qu'à l'extérieur. Ces dernières années, les différentes politiques publiques ont favorisé les économies d'énergie (dont, une meilleure isolation thermique des bâtiments), augmentant ainsi le confinement et la dégradation de la qualité de l'air intérieur.

Les effets sur la santé

Selon l'OMS, des associations ont été établies entre les troubles respiratoires et la présence d'humidité et de moisissures dans les logements. Alors que 10% des Français (en moyenne) sont asthmatiques, dans une maison où il y a présence de moisissures, ce taux augmente de 50%. Il en va de même pour la toux et les sifflements dans la poitrine, dont le taux augmente respectivement de 50% et 44% chez les occupants d'une maison humide. Les contaminants majeurs de la qualité de l'air que nous respirons dans nos logements : les

composés organiques volatils et les contaminants biologiques sont, en partie, à l'origine de ce problème de santé publique.

Les contaminants biologiques à l'origine de troubles respiratoires

Les contaminants biologiques à l'origine de troubles respiratoires sont, par ordre d'importance, les allergènes, les moisissures et les bactéries. Les allergènes sont des susbtances qui peuvent induire des réponses immunitaires spécifiques, donnant lieu à la production d'immunoglobulines E. Dans les environnements intérieurs, sont fréquemment observés les allergènes d'acariens de la poussière de maison, les allergènes fongiques, les allergènes d'animaux domestiques et d'animaux nuisibles. Afin d'évaluer le risque biologique dans ces environnements, il est nécessaire de caractériser et quantifier l'exposition des occupants.

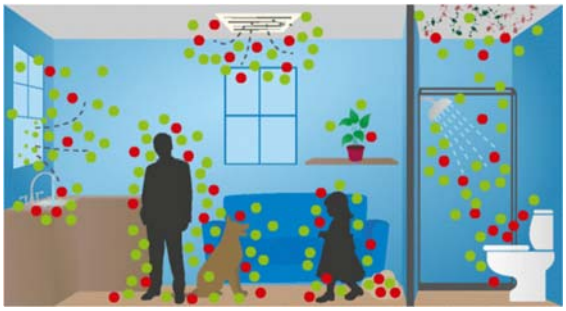


Illustration 14 : Les contaminants biologiques en environnement intérieur (Auteur : Tim Skiles)

Dans les logements, différentes stratégies de mesurage ont été proposées pour détecter le développement anormal de moisissures par exemple, mais il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode consensuelle reconnue par l'ensemble de la communauté scientifique pour quantifier l'exposition aux bioaérosols pouvant avoir un impact sur la santé respiratoire des occupants.

Le projet de recherche : EIIBE

La mesure de l'exposition aux bioaérosols nécessite une étape de prélèvement, puis une étape d'analyse pour caractériser et/ou quantifier la flore et ses composés. Trois grands types de prélèvements peuvent être réalisés dans un environnement intérieur :

- Les prélèvements d'air ;
- Les prélèvements de surface ;
- Les prélèvements de poussières.

Pour avoir une idée globale de la contamination biologique d'un logement, nous proposons de mettre au point un nouvel indice d'exposition vis-à-vis des contaminants biologiques, y compris les allergènes susceptibles d'être responsables de troubles respiratoires. Cet indice global est basé sur un test de détection par séquençage haut débit des gènes 16S (procaryotes) et 18S (eucaryotes)[81] à partir d'échantillons de poussières collectées par aspirateur dans les logements.

Méthodologie

1. Identification des cibles 16S (bactéries) et 18S (moisissures et indirectement allergènes[82]) : plusieurs espèces bactériennes, de moisissures et plusieurs allergènes ont été testés pour vérifier que les amorces étaient capables d'amplifier l'ADN de ces différents agents[83].

2. Validation des amorces sélectionnées à partir d'échantillons de poussières prélevés dans différents logements (3 maisons et 2 appartements) : les échantillons naturels ont été amplifiés avec les amorces sélectionnées et la présence des cibles bactéries, acariens et

[81] Les gènes 16S et 18S sont très conservés chez les bactéries et les eucaryotes. Ils présentent des séquences consensus communes à toutes les espèces et des séquences spécifiques à chacune des espèces.
[82] Acariens, chats et chiens.
[83] La technique de séquençage 16S consiste à extraire l'ADN total, amplifier le gène 16S codant pour l'ARN 16S de la petite sous-unité du ribosome bactérien (1540 nucléotides), le séquencer et comparer la séquence aux bases de données. Pour les moisissures et les allergènes, c'est le gène 18S codant pour l'ARN 18S de la petite sous-unité du ribosome eucaryote (1900 nucléotides) qui peut être utilisé.

moisissures a pu être vérifiée – à l'exception des chiens et chats.

3. Élaboration d'un indice global de contamination biologique en testant les amorces 16S et 18S sélectionnées par séquençage haut débit sur des échantillons de poussières prélevés lors des projets Asthm'Child[84] et ECENVIR[85].

Résultats

L'analyse par séquençage haut débit a démontré sa puissance pour établir la cartographie des contaminants biologiques présents dans l'habitat : en particulier, ceux d'intérêt pour la santé respiratoire des occupants des logements. Cependant, le faible nombre d'échantillons n'a pas permis de dégager des tendances statistiques suffisamment significatives pour caractériser les profils des contaminants biologiques en fonction des caractéristiques des logements et définir un indice de contamination.

[84] Olivier Blanchard. Les polluants de l'environnement intérieur : Exposition cumulée aux polluants de l'environnement intérieur susceptibles d'induire des affections respiratoires chroniques de l'enfant. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2013, Les risques sanitaires liés aux milieux aériens et hydriques, pp.9-11. ⟨https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche⟩. ⟨anses-01693039⟩

[85] Le projet ECENVIR, piloté par le CHU de Rennes en collaboration avec l'EHESP a pour but d'évaluer l'action des conseillers en environnement intérieur sur l'amélioration de l'état de santé des patients asthmatiques.

Les émissions d'ammoniac en usine de méthanisation-compostage des déchets

Maîtrise des émissions d'Ammoniac en usine de Méthanisation-compostage de déchets, Biodéchets et effluents Organiques

Patrick DABERT, IRSTEA, UR OPAALE, Rennes

Les partenaires : **Patricia Dirrenberger**, département Ingénierie des Procédés, INRS, Centre de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy / **Gérard Petegnief**, Carsat Bretagne, Rennes

Projet de recherche (2016 à 2019) – Financement ADEME : 176.000 € – Contact : patrick.dabert@irstea.fr

Mots-clés : émissions gazeuses, ammoniac, méthanisation, compostage, déchet, matière organique, digestat, exposition professionnelle, mesure, azote, gaz hydrogène sulfuré, protoxyde azote, méthane, gaz effet serre, ordures ménagères

Les pouvoirs publics encouragent la valorisation des déchets organiques par méthanisation ou compostage afin de favoriser la production d'énergie renouvelable[86].

- La méthanisation est un procédé de dégradation anaérobie de la matière organique qui produit de l'énergie renouvelable (biogaz) et du digestat (résidu de déchets non digérés) utilisable comme fertilisant ;
- Le compostage est un procédé aérobie[87] de dégradation de la matière organique qui conduit à l'humification de la matière organique et produit un compost normé commercialisable.

Dans le cas des biodéchets (déchets alimentaires et déchets verts) et des ordures ménagères résiduelles, le choix technologique

[86] Plan Énergie Méthanisation Autonomie Azote (EMAA) lancé en 2013, Plan Climat lancé en 2017.

[87] Capacité d'un organisme (ou micro-organisme) à se développer dans l'air ambiant. Se dit aussi d'un système qui a besoin de dioxygène pour fonctionner.

s'est souvent porté sur la construction d'usines « fermées » combinant la réception et parfois le tri des déchets, la méthanisation de la fraction organique des déchets puis le compostage du digestat. Malheureusement, les retours d'expérience montrent des problèmes récurrents d'émissions d'ammoniac (NH_3).

Les émissions d'ammoniac (NH_3)

La dégradation de la matière organique des déchets en méthanisation transforme l'azote organique en azote ammoniacal. Ainsi, les digestats de méthanisation sont souvent plus riches en ammoniac que leurs déchets d'origine. Pendant l'étape de compostage, la hausse de température, l'aération du digestat et éventuellement des variations de pH peuvent conduire à une émission de cet ammoniac avec parfois des niveaux de concentration dans l'air ambiant supérieurs à la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)[88].

L'ammoniac est un gaz irritant et corrosif pour la peau, les yeux et les voies respiratoires. En excès, il a des effets néfastes sur la santé aux niveaux respiratoire et neurologique. Il peut être à l'origine de maladies respiratoires chroniques pour les travailleurs (ex. asthme, bronchite chronique…) et requiert la mise en place de solutions de prévention collective[89] en priorité et, si nécessaire, de protections individuelles[90].

Le projet de recherche MAMBO

Peu de données publiques étant disponibles, l'objectif du projet MAMBO était de mesurer les émissions d'ammoniac dans quelques usines de méthanisation-compostage d'ordures ménagères puis d'analyser les pratiques afin de prévenir au mieux l'exposition des travailleurs.

Méthodologie

Le projet a été réalisé en trois étapes :

1. Cinq campagnes de mesures d'ambiance et d'exposition des travailleurs d'une durée d'une semaine ont été réalisées dans les ateliers de quatre usines de méthanisation-compostage. Les données de fonctionnement de chaque site ont été collectées ou mesurées puis analysées ;
2. Des prélèvements de déchets, digestats et composts ont été réalisés afin d'analyser leur composition et de mesurer leur émissivité en conditions standardisées de laboratoire ;
3. Des recommandations ont été proposées pour réduire l'exposition des travailleurs aux émissions de NH_3 et autres gaz.

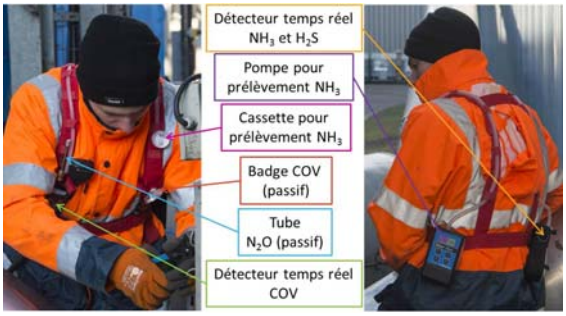


Illustration 15 : Type d'équipement complet d'un opérateur (Auteur : Serge Morillon, INRS)

Résultats

Les mesures d'ambiance réalisées dans les usines donnent des concentrations en NH_3 très variables selon les postes de travail et selon les sites :

- Deux usines présentent des taux faibles (satisfaisants) ;
- Deux autres présentent des taux parfois très élevés (jusqu'à 4 fois la VLEP-8h), notamment en zone de « structuration du digestat » [91] en sortie de digesteur mais aussi en zone « tunnels de compostage »

[88] Étude INRS : Poirot P., Duquenne P., et al. 2010 Approche des risques chimiques et microbiologiques dans le secteur du compostage. Hygiène et sécurité du travail, 221, ND 2336, 14.

[89] Ex. ventilation, utilisation adaptée de caissons filtrants sur les chargeuses…

[90] Ex. appareil de protection respiratoire (APR).

[91] La zone nommée « *structuration digestat* » correspond aux zones situées juste après la méthanisation et avant le compostage, dédiées à la mise en forme du digestat et au contrôle de sa siccité par déshydratation (type presse) ou structuration (ajout de structurant de type déchet vert)

et dans les chargeuses évoluant dans cette même zone.

Les différences observées résultent :

- De la forte émissivité du digestat en sortie de méthanisation ;
- Des conditions de manipulation des digestats et de chargement/déchargement des tunnels ou casiers de compostage ;
- Des volumes de digestat et composts gérés et stockés sur le site ;
- De l'efficacité de l'installation de ventilation.

D'une manière générale, lorsque la ventilation globale de l'usine est bien réalisée et entretenue, et que des systèmes de captage d'air ont été installés pour les zones de transfert et de traitement des digestats, la concentration en polluants dans l'air est faible (seules des opérations de maintenance ou des incidents de production peuvent être à l'origine d'émission), ce qui conduit à des expositions faibles.
Les essais en laboratoire ont confirmé les observations de terrain avec des pics d'émission d'ammoniac en début de compostage et lors des retournements des composts de digestats. Toutefois l'intensité de ces émissions dépend de plusieurs facteurs tels que la teneur du déchet en azote, sa porosité et son pH.

L'étude a aussi montré pour les quatre usines :

- Les taux de poussières inhalables non spécifiques sont plutôt satisfaisants, notamment au niveau de la partie « compostage » (tunnels, affinage), où l'on aurait pu s'attendre à des taux bien plus élevés ;
- Les valeurs mesurées dans le cas des composés organiques volatils (COV) et du dioxyde de carbone (CO_2 lié au moteur des chargeuses) sont très faibles ;
- Il n'a jamais été détecté de méthane (CH_4), d'hydrogène sulfuré (H_2S), ou de protoxyde d'azote (N_2O) ;
- Les mesures de monoxyde de carbone (CO) ont été perturbées par des interférences avec d'autres composés gazeux.

Préconisations & recommandations

Les campagnes de mesures réalisées et les essais en laboratoire apportent des données chiffrées sur la qualité de l'air des usines et l'émissivité des matières étudiées. Ils montrent qu'il est possible de maîtriser les expositions des travailleurs aux agents chimiques pour les différentes phases du procédé de méthanisation-compostage. Lors de la restitution des résultats aux exploitants, des conseils personnalisés ont été apportés en vue de réduire les émissions à la source. Même s'ils semblent quelque fois relever simplement du « bon sens », ceux-ci abordent la conception des bâtiments, l'organisation des flux de matières, la conception de la ventilation, l'organisation du travail et le suivi des expositions :

- Bien concevoir et entretenir les installations de ventilation ;
- Avoir des cycles de compostage d'une durée suffisante et limiter (ou confiner) la manipulation des digestats et les stocks de composts non stabilisés dans les locaux ;
- Faciliter la maintenance et l'entretien ;
- Séparer les activités ;
- Assurer le suivi des mesures et des dispositifs de prévention.

Ces éléments peuvent être mis à profit pour la conception de nouvelles installations ou pour améliorer la situation des sites existants.

Publications :

"*Evaluation de l'exposition à l'ammoniac : apport de la détection en temps réel*" in. Revue HST, octobre 2018 (http://www.hst.fr/pages-transverses/sommaire-revue.html?numRevue=252)

Effet des fibres d'amiante sur les macrophages

Effet des fibres d'amiante courtes et longues sur le phénotype et les capacités d'efferocytose des macrophages

Valérie LECUREUR, Université de Rennes 1, Inserm U1085, Irset, Rennes

Les partenaires : **François Huaux**, Université Catholique de Louvain, LTAP, Bruxelles / **Christophe Paris**, Université de Rennes 1, Inserm U1085, Irset, CHU Rennes

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement : 134.940 € – Contact : valerie.lecureur@univ-rennes1.fr

Mots-clés : fibre minérale, amiante, inhalation, exposition professionnelle, fibrose, cancer, mésothéliome, maladie chronique, appareil pulmonaire, système immunitaire, immunité, inflammation, homéostasie, toxicité, mécanisme action, phagocytose, macrophage, voie signalisation, cytométrie, antigène, auto-anticorps, ostéopontine, serpentine, amphibole, *in vitro*, souris, rat

Chaque année, l'amiante est responsable de 3 à 4.000 maladies reconnues comme étant liées au travail. Selon l'INRS, il s'agit de la deuxième cause de maladies professionnelles[92]. En effet, l'inhalation répétée de fibres d'amiante[93] peut contribuer au développement de fibroses[94] et de cancers mais aussi à la production d'auto-anticorps, c'est-à-dire d'anticorps dirigés contre une ou plusieurs protéines de l'individu lui-même.

Alors que les fibres courtes d'amiante[95] (FCA) sont présentes systématiquement, et dans des proportions importantes, lors des mesures métrologiques, leurs effets sur le système immunitaire sont encore peu connus : notamment, les effets sur le phénotype et les fonctions des macrophages (cellules majeures de l'immunité innée).

Le rôle des macrophages

Nous postulons que l'accumulation des cellules apoptotiques[96] dans les tissus endommagés par les fibres toxiques et la nécrose secondaire pro-inflammatoire (qui en découle) s'explique par le fait que le processus d'efferocytose des macrophages est affecté par les fibres elles-mêmes. En effet, des résultats préliminaires[97] montrent que l'exposition de macrophages humains à la silice cristalline diminue significativement leur capacité d'efferocytose, en altérant notamment la voie de signalisation RhoA-ROCK.

L'efferocytose

L'efferocytose est un processus qui désigne la reconnaissance, la phagocytose[98] et l'élimination des cellules apoptotiques notamment par les macrophages. C'est un mécanisme physiologique crucial qui permet l'élimination des cellules endommagées, la résolution de l'inflammation et la restauration de l'homéostasie. Les perturbations de son fonctionnement sont actuellement associées à des pathologies pulmonaires inflammatoires chroniques et à l'initiation de l'auto-immunité systémique. En effet, une réduction de l'élimination des cellules apoptotiques aboutit à leur nécrose secondaire, à de l'inflammation et à la libération d'auto-antigènes pouvant activer des réponses auto-immunitaires non contrôlées.

Ainsi, nous émettons l'hypothèse que les fibres d'amiante, et en particulier les FCA, pourraient également altérer les capacités d'efferocytose des macrophages et participer au

[92] Site internet : http://www.inrs.fr/risques/amiante/ce-qu-il-faut-retenir.html
[93] De 400 à 500 fois moins épaisses qu'un cheveu.
[94] Augmentation anormale de tissus fibreux dans un organe, ex. fibrose pulmonaire.
[95] Qui proviendraient de la dégradation de fibres longues d'amiante (FLA).
[96] L'apoptose désigne la mort programmée des cellules (selon un programme génétique établi).
[97] Obtenus par notre équipe.
[98] Élément essentiel de l'immunité, la phagocytose désigne un processus cellulaire par lequel certaines cellules (les phagocytes) peuvent digérer des particules étrangères et des micro-organismes (bactéries, débris cellulaires, poussières…).

développement de l'inflammation chronique car :

- Il existe des similitudes entre les effets de la silice cristalline et des fibres d'amiante (activation de l'inflammasome NALP3, fibrose et cancer pulmonaire) ;
- Des médiateurs inflammatoires connus pour réprimer la capacité d'efferocytose des macrophages comme l'alarmine HMGB1 et l'ostéopontine représentent des biomarqueurs de diagnostic de la fibrose et du mésothéliome induit par l'amiante ;
- Des auto-anticorps anti-nucléaires résultant du processus de nécrose secondaire sont retrouvés chez des personnes exposées à l'amiante.

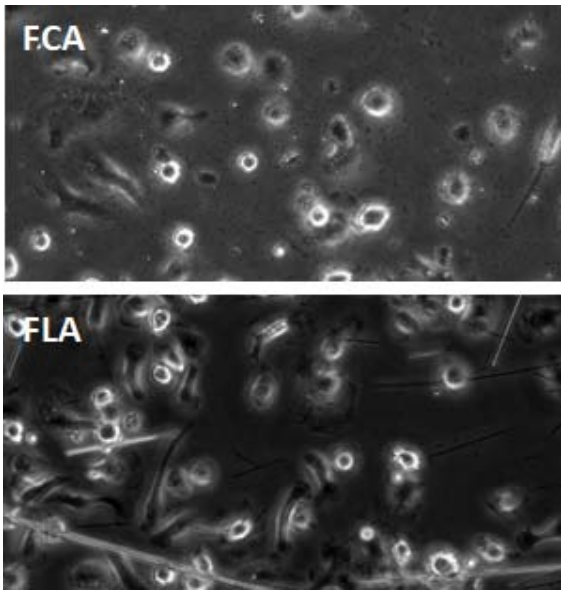


Illustration 16 : Culture primaire de macrophages humains exposés à 25 µg/cm2 de fibres courtes (1-10 µm) ou longues d'amosite (2-100 µm) – Crédits : Valérie Lecureur

Le projet de recherche : MacFibOsis

L'objectif du projet est d'étudier les effets des FCA sur le phénotype et les fonctions des macrophages. Nous proposons de manière originale de :

1. Déterminer et de comparer les effets de FCA et FLA sur le phénotype de macrophages humains ;
2. Étudier la capacité d'efferocytose de macrophages obtenus à partir de sang d'individus sains ou ayant été exposés professionnellement à des fibres d'amiante ;
3. Déterminer les mécanismes cellulaires et moléculaires, responsables de la perturbation de l'efferocytose par les macrophages différenciés *in vitro* et *in vivo* à partir de modèles expérimentaux chez les rongeurs exposés aux fibres d'amiante.

La dérégulation de l'efferocytose (essentielle à l'homéostasie tissulaire) par les FCA pourrait expliquer non seulement les effets auto-immuns et pro-fibrosants des fibres d'amiante mais aussi, de manière plus générale, des polluants particulaires.

Méthodologie

À partir de fibres courtes et longues d'amiante (chrysotile[99] et amosite[100]), dont les caractéristiques physico-chimiques sont connues, nous procéderons à des expérimentations *in vitro* et *in vivo* :

- Évaluation *in vitro* de la capacité d'efferocytose des macrophages dérivés de monocytes de donneurs sains et de patients[101] ayant été exposés professionnellement aux fibres d'amiante ;
- Expérimentations *in vivo* : nous déterminerons la capacité d'efferocytose de macrophages provenant des poumons et de la cavité péritonéale de rongeurs traités aux fibres d'amiante

[99] Serpentine.
[100] Amphibole
[101] Une trentaine de patients : des mesures de paramètres biologiques seront réalisées dans le cadre de leur suivi médical. Des dosages sériques de marqueurs de l'inflammation, des alarmines et de l'ostéopontine seront réalisés par ELISA. La présence de marqueurs de l'auto-immunité sera également recherchée.

Enfin, si les fibres d'amiante diminuent l'efferocytose, nous étudierons les mécanismes d'action impliqués, notamment en explorant la voie de signalisation RhoA-ROCK à l'aide d'inhibiteurs pharmacologiques à la fois *in vitro* et *in vivo*[102].

Résultats préliminaires

Les travaux réalisés jusqu'à maintenant ont permis de montrer :

- Que les effets cytotoxiques des FCA d'amosite apparaissent à des concentrations plus faibles que celles des FLA d'amosite sur des macrophages humains ;
- Que les FCA et FLA d'amosite augmentent l'expression et/ou la sécrétion de marqueurs pro-inflammatoires dont le facteur de nécrose tumorale TNFa, l'interleukine IL-6 et l'interleukine IL-8 ;
- Des différences d'effet des FCA et FLA d'amosite sur l'expression de marqueurs membranaires macrophagiques ;
- Une diminution des capacités d'efferocytose des macrophages exposés aux FCA d'amosite.

[102] En utilisant éventuellement des souris déficientes pour l'ostéopontine ou des anticorps bloquants HMGB1.

L'exposition des travailleurs du BTP à des nanoparticules de silice

Remodelage pulmonaire après exposition à des nanoparticules de silice chez des travailleurs du bâtiment et travaux publics

Pascal ANDUJAR, CHI Créteil, Service de Pathologies Professionnelles et de l'Environnement, Créteil

Les partenaires : **Sophie Lanone**, Inserm U955, équipe 4, Faculté de médecine, Créteil / **Laurent Martinon**, LAFP-DASES-Mairie de Paris, Paris / **Raphaël de Thoury**, Particlever, Paris / **Catherine Hédouin-Langlet**, Cramif, Paris / **Stéphanie Pinte**, Action Santé Travail, Lens / **Christian Morel**, Pôle Santé Travail Métropôle Nord, Lille

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement : 200 K€ – Contact : Pascal.Andujar@chicreteil.fr

Mots-clés : exposition professionnelle, nanoparticule, microparticule, silice, quartz, aérosol, maladie chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, remodelage, appareil respiratoire, insuffisance respiratoire, inflammation, poumon, bronchiole, alvéole, étiologie, bâtiment, travaux publics, perçage, sablage, métrologie, toxicologie, expérimentation animale, souris, recherche clinique, microscopie électronique

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique très fréquente et en constante progression, conduisant à une insuffisance respiratoire chronique sévère. Elle touche probablement plus de 3,5 millions de personnes en France, soit 6 à 8% de la population adulte française. Elle est la cause de 3% des décès en France et pourrait devenir en 2030, la quatrième cause française de mortalité.

Le BTP, un secteur à risque

Souvent occultée face au poids du tabagisme, la fraction de risque attribuable des étiologies professionnelles est estimée à environ 15%. Parmi les secteurs à risque, figure le bâtiment

et travaux publics (BTP), mais sans en connaître les déterminants toxiques.

Certaines professions du BTP[103] sont exposées à des aérosols, dont certains contiennent de la silice (SiO_2) cristalline et amorphe. Ces particules fines[104] et ultrafines[105] proviennent de matériaux de construction nano-structurés (lors de leur mise en œuvre) ou non nano-structurés (origine humaine involontaire, suite par ex. à des opérations de sablage) ; elles peuvent pénétrer par voie respiratoire et atteindre les bronchioles et alvéoles dans le poumon.

Les silices cristalline et amorphe

La silice cristalline (notamment, le quartz) est présente dans de nombreux produits : béton, mortier, ciment, brique… La valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) est fixée à 0,1 mg/m^3. Pour la silice amorphe[106], dont la toxicité est réputée plus faible, la VLEP est fixée 5 mg/m^3.

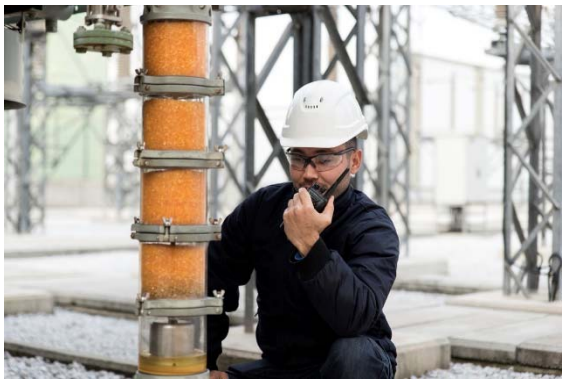


Illustration 17 : Vérification de gel de silice (Crédits : iStockPhoto)

Aujourd'hui, les mécanismes impliqués dans la toxicité de la silice ne sont que partiellement élucidés. Parmi les hypothèses explorées chez l'animal (rongeurs), le stress oxydant semble jouer un rôle crucial dans l'inflammation et l'activité fibrogénique. En ce qui concerne les nanoparticules de silice, leur toxicité est attribuée à l'activité de surface. Pourraient être impliqués dans la réponse inflammatoire et le remodelage pulmonaire, le rôle joué par :

- Les groupements organiques de type silanols présents à la surface de deux formes de particules ;
- La désorganisation de la surface (composée de silanols) et l'interaction générée avec des molécules externes.

Le projet de recherche : PURE-SNOW

L'objectif principal de ce projet est d'étudier l'inflammation et le remodelage pulmonaires, suite à une exposition répétée à des nanoparticules de SiO_2, afin de déterminer les effets de ces nanoparticules dans la survenue de lésions pulmonaires[107] observées dans la BPCO Chez l'Homme. Ce projet est sans équivalent sur le plan national ou international, car il porte sur une thématique de recherche Santé Travail (dans le secteur du BTP) non explorée à ce jour sous l'angle de la nanotoxicologie.

Son approche est multidisciplinaire[108] et translationnelle, allant du terrain à l'expérimentation animale et à l'application en recherche clinique chez l'Homme. Elle est aussi originale, par la reconsidération de la toxicité de la silice au travers de la nanotoxicologie, qui confère une toxicité aux nanoparticules de silice non seulement cristalline mais aussi amorphe.

Méthodologie

Le projet comporte trois volets :

1. Améliorer les connaissances sur la métrologie des nanomatériaux dans le secteur du BTP : à partir de campagnes de mesurages des nanoparticules de SiO_2 en

[103] 768.000 travailleurs en France.
[104] Microparticules < 5 µm
[105] Nanoparticules < 100 nm.
[106] Présente dans les bétons projetés et peintures.
[107] Ex. remodelage alvéolaire (emphysème), remodelage bronchique (fibrose).
[108] Alliant des métrologistes, des biologistes, des toxicologues et des médecins spécialistes en pathologies respiratoires professionnelles.

situations réalistes d'exposition sur le terrain et d'analyses métrologiques (comptage, granulométrie, caractérisation physico-chimique), notamment en microscopie électronique ;

2. Étudier les conséquences respiratoires de l'exposition à des particules minérales chez des travailleurs du BTP (n=25) et des sujets témoins non exposés à des aérosols particulaires (n=25) à partir d'une tissuthèque constituée en population générale ;

3. Analyser l'implication des micro- et nanoparticules de SiO_2 pure (cristalline et amorphe) dans la réponse inflammatoire et le remodelage pulmonaire : étude *in vivo* chez la souris.

Une approche similaire[109] avait été proposée chez les soudeurs exposés à des nanoparticules d'oxydes métalliques et avait permis de montrer l'implication de ces nanoparticules dans les altérations pulmonaires observées.

[109] Projets Soudonano et Nanosoud avec des financements (ANR n°09-CESA-017, C'Nano n°AAP09-Soudonano, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie (ADEME), Labex SERENADE 11-LABX-0064).

La qualité de l'air à l'intérieur des cabines d'avion

Événements feux/fumées lors des vols aériens : conséquences sur la qualité de l'air à l'intérieur des cabines d'avion et sur la santé des personnels navigants d'une flotte aérienne française

Lynda BENSEFA-COLAS, Inserm, UMR 1153-CRESS, Équipe HERA, Paris Descartes, Hôpital Hôtel-Dieu, AP-HP, Consultation de Pathologies professionnelles et Environnementales, Paris / **Jean-Ulrich MULLOT**, LASEM, Toulon

Les partenaires : **Nicolas Taudon**, IRBA, Unité Toxicologie Analytique, Brétigny-sur-Orge.

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement : 199.680 € – Contact : lynda.bensefa-colas@aphp.fr

Mots-clés : exposition professionnelle, évaluation risque, exposition multiple, feu/-fumée, qualité air, cabine, avion, personnel navigant, air intérieur, composé chimique, épidémiologie, organophosphoré, conditions de travail

Alors que les aéroports parisiens[110] ont connu une forte croissance en 2018 (dépassant la barre des 105 millions de passagers), la problématique de la qualité de l'air à l'intérieur des cabines d'avion est une question émergente, non encore traitée en France.

La qualité de l'air des cabines d'avion

Lors des vols commerciaux, la qualité de l'air dans les cabines d'avion (milieu clos soumis à de nombreuses émissions internes[111]) nécessite un apport d'air important, souvent pris sur les moteurs de l'appareil. Cet air peut être contaminé par plusieurs polluants potentiels, liés à ces moteurs, comme les isomères du tri-crésyl-phosphate (TCP), additifs

[110] Groupe ADP : https://www.parisaeroport.fr/groupe/groupe-et-strategie/essentiel

[111] Liées aux émanations des passagers, des sièges, aux repas…

organophosphorés des huiles moteurs, le tributylphosphate[112] (TBP) et autres composés organophosphorés.

Les événements feux/fumées

Lors d'événements importants de contamination accidentelle des circuits de conditionnement d'air, appelés communément événements feux/fumées (EFF) ou feux/fumées/odeurs (FFO)[113], la santé des personnels navigants mais aussi des passagers pourrait par conséquent être impactée sans que les données scientifiques ne puissent, à ce jour, établir un lien entre qualité de l'air dans cet environnement et effets sur la santé.

Des manifestations très diverses, du simple inconfort (ex. odeurs de chaussettes mouillées) jusqu'à des effets neurologiques et cognitifs graves, ont surtout été signalés par les équipages et spontanément mis en relation avec des EFF[114], sans que le lien de causalité ne soit cependant établi. En effet, les campagnes de mesures les plus récentes n'ont pas réussi à identifier une signature chimique claire, afférente à ces incidents.

De plus, les études d'expologie pendant les événements aigus sont rendues difficiles car les EFF sont des événements rares : 0,1 à 10 cas pour 1.000 vols.

Le projet de recherche : AviSan

Ce projet de recherche se propose d'étudier les expositions professionnelles à l'intérieur des cabines d'avion en lien avec des événements accidentels aigus de type EFF. Il vise à :

- Documenter et quantifier dans l'air des cabines d'avion, les concentrations en polluants chimiques susceptibles d'entraîner des effets neurotoxiques immédiats et différés (additifs organophosphorés des huiles) : en présence et en absence d'EFF rapportés par les équipages ;
- Identifier les déterminants de ces concentrations liés aux modalités de vol et d'exercice des professionnels ;
- Comparer la symptomatologie et les performances cognitives des personnels navigants, selon leur exposition ou non à des EFF.

La caractérisation et la quantification précises de ces effets suppose une évaluation fiable de l'exposition lors des EFF, rendue possible dans ce projet grâce à des prélèvements instantanés par des dispositifs portatifs pré-positionnés, adaptés aux conditions particulières des cabines d'avion[115].

Méthodologie

Ce projet comporte une double approche, en milieu professionnel auprès du personnel navigant (pilotes, chefs de cabine, hôtesses et stewards) de l'intégralité de la flotte Air France[116] :

1. Expologie : mesurage atmosphérique, pendant un court pas de temps (1 h environ) des additifs organophosphorés des huiles pendant tout EFF observé en vol et pendant un vol « contrôle » exempt d'EFF. Parallèlement, seront aussi relevées les conditions de travail pouvant expliquer certains effets sanitaires rapportés par ce personnel (horaires décalés, stress…)
2. Épidémiologie : évaluation clinique (aiguë et chronique) des membres d'équipage des vols concernés[117].

Le nombre annuel d'appareils concernés par un EFF est estimé par la compagnie aérienne à 50, impliquant 450 sujets exposés par an. Ainsi, le

[112] Ou phosphate de tributyle (solvant).
[113] En anglais, « *Fume events* ».
[114] Le plus souvent sans vérification médicale.
[115] Appareil portatif *Vannetten Sampler VN Sampler* développé pour des mesures en vol (Vannetten, 2009).
[116] Totalité de la flotte équipée (220 appareils, 1.400 vols/jour) pendant une durée de 24 mois.
[117] Dans la semaine et à six mois.

mesurage exhaustif, sur deux ans, de la qualité de l'air associée à tous les EFF sur l'ensemble de la flotte de la compagnie est une force indéniable. L'enregistrement instantané des expositions[118], le couplage des enregistrements avec la mesure de l'état de santé des sujets concernés offrent l'opportunité rare d'étudier l'impact sanitaire, à court et moyen termes, de cette exposition professionnelle. Et, par extrapolation, l'impact sur les passagers.

Effets de l'ozone sur les interactions entre plantes et pollinisateurs

Détermination des valeurs seuils d'exposition à l'ozone pour la résilience de la communication chimique plantes-insectes

Magali PROFFIT, Centre d'Écologie Fonctionnelle et Évolutive, CNRS, Montpellier

Les partenaires : **Elena Ormeno Lafuente**, IMBE, Aix-Marseille Université, Fac St Charles, Marseille / **Henri Wortham**, Université Aix-Marseille, Laboratoire de Chimie de l'Environnement, Marseille / **Florence Nicolé**, Université saint-Etienne, Laboratoire BV pam FRE 3727

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement : 199.759 € – Contact : magali.proffit@cefe.cnrs.fr

Mots-clés : pollution atmosphérique, ozone, interaction, communication chimique, plante, insecte, pollinisateur, écosystème, qualité air, surveillance environnement, valeur référence, indicateur, composés organiques volatlls, biodiversité, figuier, guêpe, lavande, abeille, changement climatique

Les activités humaines représentent une réelle menace pour la pollinisation et le fonctionnement des écosystèmes qu'elle représente. Une série de facteurs majeurs responsables du déclin des pollinisateurs et de la pollinisation ont été identifiés (comme par exemple l'incidence des insecticides[119]) et des orientations politiques ont été suggérées (IPBES, 2016)[120]. Alors que la vulnérabilité des interactions plantes-pollinisateurs résulte de changements globaux, l'influence de l'augmentation de polluants atmosphériques, comme l'ozone, a été négligée. Or, la reconnaissance des odeurs florales[121] par leur pollinisateurss est une étape décisive de la pollinisation ; elle peut être directement

[118] En lien ou indépendamment d'un EFF.

[119] Dont les néonicotinoïdes.

[120] Site internet : https://www.ipbes.net/assessment-reports/pollinators

[121] Mélange de composés organiques volatils (COVs).

affectée par une augmentation de la concentration d'ozone.

La pollution à l'ozone

De nombreux travaux ont montré qu'une exposition à l'ozone pouvait avoir des effets nocifs sur les populations humaines et sur la physiologie des plantes. Grâce aux résultats de ces travaux de recherche et aux données fournies par les réseaux de surveillance de la qualité de l'air (AASQA), plusieurs indices de pollution à l'ozone ont permis d'établir des valeurs seuils pour la protection de la santé humaine et de la végétation.

Or, à ce jour, très peu de données existent sur l'impact d'une telle pollution sur la communication chimique entre plantes et pollinisateurs, ou entre espèces en général. Par conséquent, aucune valeur seuil pour la protection des signaux chimiques entre espèces n'a été définie à ce jour et le risque de la pollution de l'air pour la résilience de la pollinisation a été négligé des lignes politiques suggérées par la communauté scientifique. Le projet ExpOz devrait permettre de combler en partie ces lacunes.

Le projet de recherche : ExpOz

L'objectif de ce projet est de comparer l'effet de plusieurs niveaux d'exposition à l'ozone sur la communication chimique plantes-pollinisateurs. Deux types d'interactions très contrastées au niveau de leur spécificité seront étudiées :

1. L'interaction très spécifique[122] entre le figuier cultivé (*Ficus carica*) et sa guêpe pollinisatrice (*Blastophaga psenes*)
2. L'interaction généraliste[123] entre la lavande (*Lavandula angustifolia*) et l'abeille domestique (*Apis mellifera*)

Notre hypothèse est que l'ozone, par son fort potentiel oxydatif, doit avoir un impact sur chaque étape de la communication chimique plantes-pollinisateurs :

- Sur l'émission des COVs libérés par la plante, modifiant ainsi la quantité et la qualité du signal chimique
- Sur le transport des COVs dans l'atmosphère, modifiant la qualité du message chimique
- Sur la détection du signal chimique par les pollinisateurs.

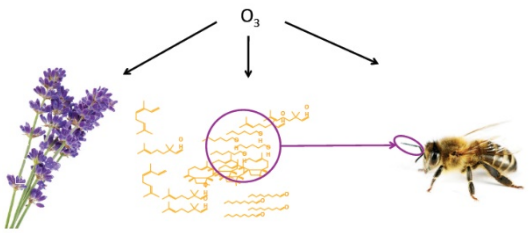


Illustration 18 : La communication chimique entre la lavande et l'abeille domestique

Méthodologie

Ce projet s'appuie sur des travaux initiés en 2014[124] ciblant l'impact de l'ozone sur l'émission et la détection des COVs dans l'interaction figuier-pollinisateur, mettant en évidence l'impact d'une exposition ponctuelle à ce polluant. Il s'agit, grâce à une approche interdisciplinaire[125], de confirmer ces résultats, de vérifier s'ils peuvent être étendus à une relation plus généraliste plante-pollinisateur, d'identifier quelles étapes de la communication chimique sont modifiées mais aussi de définir des valeurs seuils d'exposition pour la résilience de ces interactions. Trois étapes sont programmées et consistent à déterminer :

1. ***L'impact sur l'émission des COVs par les plantes*** : en profitant des variations

[122] Mutualisme obligatoire et spécifique.
[123] Mutualisme non-obligatoire généraliste.

[124] Projet O3Com, EC2CO-ECODYN-CNRS : Impact de l'ozone sur la communication chimique entre plante et pollinisateur (2014-2015, 38.000€)
[125] Alliant la chimie analytique, l'écophysiologie végétale, l'écologie sensorielle et comportementale ainsi que la chimie de l'atmosphère.

naturelles de l'ozone en région méditerranéenne française[126], les COVs émis par les inflorescences de nos espèces seront collectées (au sein de plusieurs populations) et analysés en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Les résultats de cette première étape descriptive seront confirmés par une étude expérimentale en conditions contrôlées sous serre avec différents niveaux d'exposition à l'ozone.

2. ***L'impact sur les COVs durant leur transport dans l'air*** : afin d'analyser la dégradation des COVs floraux par l'ozone, des mesures de COVs émis par les deux espèces à différentes distances de leur source d'émission seront réalisées[127], dans des environnements contrôlés, avec différents niveaux d'exposition à l'ozone. Des olfactomètres seront connectés au système afin de tester l'attraction des pollinisateurs vers ces odeurs probablement modifiées.
3. ***L'impact sur la détection des COVs par les insectes*** : l'effet direct de plusieurs niveaux d'exposition à l'ozone sur les deux espèces de pollinisateurs sera testé sur la perception des COVs par l'antenne des insectes[128] et sur l'orientation des pollinisateurs grâce à des tests comportementaux.

Face à une augmentation du niveau moyen ainsi que de la fréquence des épisodes d'ozone dans les décennies à venir, il devient urgent de caractériser les effets directs d'une telle pollution sur les interactions plantes-pollinisateurs et les services rendus par la pollinisation[129]. Ce projet devrait permettre de définir des indicateurs mais aussi des points de non-retour.

[126] Données horaires précises (AASQA).
[127] En utilisant un *Proton-Transfer Time-Of-Flight Mass Spectrometer*.
[128] Grâce à des enregistrements électro-physiologiques.
[129] Ex. production alimentaire.

Abréviations utilisées

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

AASQA, Association agréée de surveillance de la qualité de l'air

ADEME, Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie

ADN, Acide désoxyribonucléique

ADP, Aéroports de Paris

AOT, De l'anglais, "Aerosol Optical Thickness"

ARN, Acide ribonucléique

BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive

BTP, Bâtiment Travaux Publics (secteur)

CBP, Cancer broncho-pulmonaire

CE, Commission Européenne

CIRC, Centre international de recherche sur le cancer

CITEPA, Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique

COSV, Composé organique semi-volatil

COV, Composé organique volatil

DOHaD, De l'anglais, "Developmental Origins of Health and Disease" (concept des origines développementales de la santé)

EFF, Événements feux/fumées

EMAA, Énergie Méthanisation Autonomie Azote (plan)

FFO, Événements feux/fumées/odeurs

GC-MS, Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

HAP, Hydrocarbure aromatique polycyclique

HEIMTSA, De l'anglais "Health and Environment Integrated Methodology and Toolbox for Scenario Assessment" (projet de recherche européen)

HTS, De l'anglais, "High Throughput Sequencing" (séquençage à haut débit)

IgE, Immunoglobuline

INTARESE, De l'anglais, "Integrated Assessment of Health Risks of Environmental Stressors in Europe" (projet de recherche européen)

IPBES, Plateforme intergouvernementale sur la biodiversité et les services écosystémiques

IRIS, Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique

miARN, Micro-ARN (cf. ARN)

MODIS, De l'anglais, "Moderate resolution Imaging Spectroradiometer"

NEC, De l'anglais, "National Emissions Ceilings" (directive)

NGS, De l'anglais, "Next Generation Sequencing" (séquençage de nouvelle génération)

NHANES, De l'anglais, "National Health and Nutrition Examination Survey" (programme d'études américain)

NSE, Niveau socio-économique

OMS, Organisation mondiale de la Santé

OQAI, Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

PARIS, De l'anglais, "Pollution and Asthma Risk : an infant study " (cohorte de naissances)

PM, De l'anglais, "Particulate matter" (particule fine, ex. PM10 pour désigner des particules fines d'un diamètre inférieur à 10 micromètres)

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

PNSE, Plan national santé environnement

qPCR, PCR quantitative

REVIHAAP, De l'anglais "Review of evidence on health aspects of air pollution"

RNSA, Réseau National de Surveillance Aérobiologique

SPF, Santé Publique France

TBP, Tributylphosphate ou phosphate de tributyle (solvant)

TCP, Tri-crésyl-phosphate (composé organophosphoré)

VGAI, Valeurs Guides de qualité d'Air Intérieur

VLEP, Valeurs limites d'exposition professionnelle

ZIC, Zone intertropicale de convergence

ZUR, Zone urbaine régionale

Table des illustrations

Illustration 1 : Les problèmes environnementaux les plus préoccupants (Source : ADEME, 2018) 4
Illustration 2 : La qualité de l'air, sécurité sanitaire Vs toxicité (Crédits : iStockPhoto) 6
Illustration 3 : Caractérisation des transferts de pollution de l'air extérieur vers l'intérieur des bâtiments (Anses Éditions, mai 2019) 8
Illustration 4 : Particules de l'air ambiant extérieur (Anses Éditions, juillet 2019) 8
Illustration 5 : Pollution de l'air & santé (Auteur : Nathalie Ruaux) 9
Illustration 6 : Pollution atmosphérique urbaine (Crédits : iStockPhoto) 14
Illustration 7 : Pollution atmosphérique liée au trafic automobile (Crédits : iStockPhoto) 18
Illustration 8 : Épithélium respiratoire humain reconstruit (MucilAir™), coloration Hemalun Eosine-Bleu Alcian, microscopie optique (x 200) Source : Sophie Achard en collaboration avec la Plateforme d'imagerie de la faculté de Pharmacie 21
Illustration 9 : Partie apicale d'un épithélium respiratoire humain reconstruit (MucilAir™), coloration Oxyde d'osmium, microscopie à balayage (x 5000) – Source : Sophie Achard en collaboration avec la Plateforme d'imagerie de la faculté de Pharmacie 21
Illustration 10 : Logo de l'étude CRESPI 23
Illustration 11 : La sensibilisation allergénique chez le jeune enfant (Crédits : iStockPhoto) 25
Illustration 12 : Plateforme CESAM (Auteur : Sophie Paineau-Lanone) 28
Illustration 13 : Capteurs pour analyse microbiologique, St Félix (Crédits : Institut Pasteur de la Guadeloupe) 30
Illustration 14 : Les contaminants biologiques en environnement intérieur (Auteur : Tim Skiles) 32
Illustration 15 : Type d'équipement complet d'un opérateur (Auteur : Serge Morillon, INRS) 34
Illustration 16 : Culture primaire de macrophages humains exposés à 25 µg/cm2 de fibres courtes (1-10 µm) ou longues d'amosite (2-100 µm) – Crédits : Valérie Lecureur 37
Illustration 17 : Vérification de gel de silice (Crédits : iStockPhoto) 39
Illustration 18 : La communication chimique entre la lavande et l'abeille domestique 43

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

Sophie Achard, Université Paris Descartes - **Pascal Andujar,** CHI Créteil - **Lynda Bensefa-Colas,** Inserm, Paris - **Patrick Dabert,** IRSTEA, Rennes - **Guillaume Garçon,** CHU de Lille - **Sophie Lanone,** Inserm, Créteil – **Pierre Le Cann,** EHESP, Rennes – **Valérie Lecureur,** Université de Rennes 1 - **Nicole Le Moual,** Inserm, Villejuif - **Isabelle Momas,** Université Paris Descartes – **Jean-Ulrich Mullot,** LASEM, Toulon – **Magali Proffit,** CNRS, Montpellier - **Philippe Quénel,** EHESP, Rennes - **Simone Schucht,** Ineris – **Raphaëlle Varraso,** Inserm, Villejuif

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Charly Blanc, Guillaume Boulanger, Marthe-Louise Boye, Agnès Brion, Fabrice Coutureau-Vicaire, Armelle Degeorges, Isabelle Deportes (ADEME), Hélène Desqueyroux (ADEME), Isabelle Domain, Christine Druesne, Laëtitia Dubois, Sophie Guitton, Fanny Kouguere, Delphine Lascar, Gérard Lasfargues, Ivan Le Gallo, Valérie Pernelet-Joly, Sophie Le Quellec, Serge Morillon (INRS), Nathalie Poisson (ADEME), Sabine Puiseux, Matthieu Schuler, Anne Tilloy, Elsa Vidal.

Directeur de la publication :

Roger GENET (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 !



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.

ISSN 2264-7597 – Dépôt légal : octobre 2019 – © Anses Éditions : octobre 2019 – Date de publication : octobre 2019 – Couverture : Parimage (création) - Anses (réalisation)

ADEME

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

anses

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