

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

Impact des PM_{2,5} 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 cancérigène 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 polycycliques (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 fines⁶⁰ 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_{0,3-2,5}.

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.

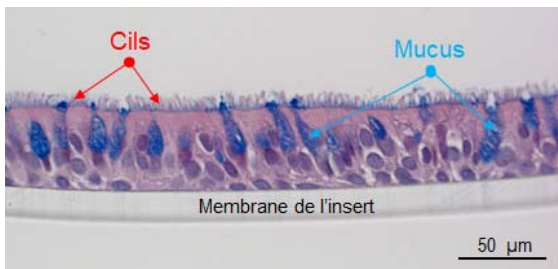


Illustration 8 : Épithélium respiratoire humain reconstruit (MucilAir™), coloration Hemalun Eosine-Bleu Alcian, microscopie optique (x 200) Source : Sophie Achard en collaboration avec la Plateforme d'imagerie de la faculté de Pharmacie

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 respiratoire⁶¹.

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.

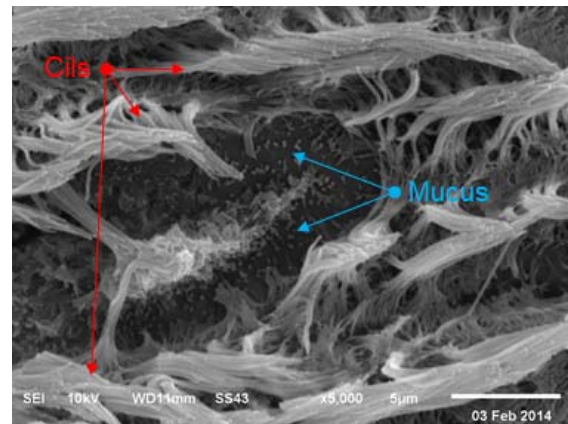


Illustration 9 : Partie apicale d'un épithélium respiratoire humain reconstruit (MucilAir™), coloration Oxyde d'osmium, microscopie à balayage (x 5000) – Source : Sophie Achard en collaboration avec la Plateforme d'imagerie de la faculté de Pharmacie

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ n'auront pas le même impact sur la santé humaine selon leur source d'émission.