



HAL
open science

Les particules diesel: impact sur la santé et moyens de lutte en France

Thomas Chomy

► **To cite this version:**

Thomas Chomy. Les particules diesel: impact sur la santé et moyens de lutte en France. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01614365

HAL Id: dumas-01614365

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01614365>

Submitted on 10 Oct 2017

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse N° 80

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Thomas CHOMY

Né le 14 mars 1990 à Villeneuve d'Ascq

Le 15 septembre 2017 à Bordeaux

**Les particules diesel : impact sur la santé et moyens de lutte en
France**

Sous la direction du Docteur

Isabelle BAUDRIMONT

Membres du Jury

D ^r Catherine CHEZE	<i>Maître de Conférences</i>	Présidente de jury
D ^r Isabelle BAUDRIMONT	<i>Maître de Conférences</i>	Directeur de thèse
D ^r Stéphane Moreau	<i>Maître de Conférences</i>	Juge
Mme Sylvie Mazières	<i>Docteur en Pharmacie</i>	Juge

Remerciements

Ainsi s'achève ce cursus universitaire. Au cours de ces longues années d'études, de rencontres, de pratiques, mon désir de devenir pharmacien n'a cessé de grandir. Par ces quelques remerciements, je tiens à exprimer toute ma gratitude aux personnes qui m'ont accompagnées et soutenus.

Je remercie tout d'abord le Dr Catherine Chèze d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et pour les enseignements reçus pendant mes années d'études.

Je remercie le Docteur Sylvie Mazières d'avoir accepté de lire et de juger mon travail en tant que membre de ce jury de thèse, et pour avoir été mon maître de stage durant toutes ces années au sein de son officine. Un grand merci à elle et son équipe.

Merci à Stéphane Moreau d'avoir accepté de lire et de juger mon travail en tant que membre de ce jury de thèse, et d'avoir été présent avec Annie Lagardère durant ces années, aussi bien durant les travaux pratiques qu'autour d'un café quand l'occasion se présentait.

Je remercie chaleureusement le Dr Isabelle Beaudrimont pour avoir dirigée mon travail de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et encouragements qui ont grandement contribué à l'avancée de cet écrit.

Enfin, merci à mes parents, ma sœur, mon frère et ma compagne d'avoir été une si grande source d'amour et de soutien.

Résumé

La pollution atmosphérique est depuis plusieurs dizaines d'années un enjeu de santé publique, écologique, sanitaire et financier capital. Parmi les sources majeures, les moteurs à émission de particules diesel restent une part importante de la dégradation de la qualité de l'air. Malgré un constat alarmant, il faut attendre que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les émissions des véhicules diesel cancérigènes certains en 2012, les scandales sur les tests de pollution en septembre 2015, et dernièrement le pic de pollution enregistré cet hiver 2016 pour que le lien entre diesel, pollution et santé suscite l'interrogation des Français.

Les propriétés physiques et pathologiques des particules diesel sont de mieux en mieux connues et évaluées. Très volatiles et capables de pénétrer profondément dans les poumons, les particules diesel sont en effet de plus en plus redoutées par les spécialistes. Elles sont à l'origine de différents problèmes de santé, en grande partie pour les pathologies respiratoires mais aussi cardiovasculaires. Les mécanismes moléculaires induisant ces pathologies sont divers et commencent à être mieux compris par les scientifiques.

Malgré cela, la qualité de l'air s'améliore continuellement grâce aux innovations technologiques, aux normes mises en place et réévaluées, ainsi qu'aux campagnes de prévention élaborées.

Ce travail a pour but de mieux cerner le problème de santé publique que représentent les particules émises des moteurs diesel. Elle traitera en premier lieu des connaissances actuelles sur les propriétés physiques et chimiques des particules, puis de leur rôle dans les pathologies respiratoires et cardiovasculaires qu'elles provoquent, d'un point de vue physiopathologique et moléculaire. Les aspects réglementaires et préventifs seront abordés en suivant ainsi que le coût pour la sécurité sociale provoqué par les traitements des pathologies induites par les particules diesel émises et les mesures mises en place pour améliorer la qualité de l'air.

Mots clés : particules diesel, toxicité, pathologies respiratoires, pathologies cardiovasculaires, asthme, BPCO, normes euro, seuils, assurance maladie.

Abstract

For several decades, air pollution has been a major public health, ecological, health and financial challenge. Among the major sources, the emission of particulate matter by diesel-engines remain an important part of the degradation of air quality. Despite an alarming fact, it took the World Health Organization (WHO) to rank the emissions of diesel carcinogens in 2012, the scandals on pollution tests in September 2015, and lastly the peak pollution this winter 2016 so that the link between diesel, pollution and health gave rise to concern among the French public.

The physical and pathological properties of diesel particles are becoming increasingly known and evaluated. Very volatile and able to penetrate deep into the lungs, diesel particles are indeed more and more dreaded by specialists. They are the cause of various health problems, largely for respiratory but also cardiovascular pathologies. The molecular mechanisms inducing these pathologies are diverse and are beginning to be better understood by scientists.

Despite this, air quality improves continuously thanks to technological innovations, standards being constantly set up and re-evaluated, as well as elaborated prevention campaigns.

This work aims to better understand the public health problem posed by diesel engine emissions. It will first deal with current knowledge of the physical and chemical properties of particles and their role in the respiratory and cardiovascular pathologies that they cause, from a pathophysiological and molecular point of view. Regulatory and preventive aspects will then be discussed as well as the cost for social security induced by treatments of the pathologies induced by the diesel particles emitted and the measures implemented to improve the quality of the air.

Key words: diesel particles, toxicity, respiratory diseases, cardiovascular diseases, asthma, COPD, euro standards, thresholds, health insurance.

Sommaire

Remerciements	3
Avant-propos.....	10
Glossaire.....	11
Liste des Figures	13
Liste des Tableaux	14
1. Pollution atmosphérique des particules diesel émises :	15
1.1. Propriétés et rôle des particules en suspension	15
1.1.1. Propriétés physico chimiques : Mécanismes de formation	15
1.1.1.1. Les particules primaires.....	16
1.1.1.2. Les particules secondaires.....	17
1.1.1.3. Le dépôt, la remise en suspension et le transport des particules.....	17
1.1.2. Granulométrie des particules.....	18
1.1.3. Pénétration des particules dans l'appareil respiratoire	19
1.2. Les particules de type diesel	21
1.2.1. Formation	21
1.2.2. Composition des particules de type diesel.....	22
1.2.3. Exposition environnementale	24
2. Toxicité des Particules Diesel	26
2.1. Pollution et maladies respiratoires :	26
2.1.1. Mécanismes physiopathologiques	26
2.1.2. Effets à court terme des polluants atmosphériques sur la santé	28
2.1.1.1. Généralités	28
2.1.1.2. Conséquences sanitaires	28
2.1.1.3. Conséquences des fluctuations/pics de pollution en population générale	29
2.1.3. Effets à long terme	29
2.1.3.1. Impact des polluants atmosphériques sur la santé respiratoire.....	29
2.1.1.2. Effets des expositions prolongées des polluants atmosphériques de l'extérieur des locaux	29
2.1.1.3. Morbidité.....	30

2.1.1.4.	Mortalité.....	30
2.1.1.5.	Population à risque accru	30
2.1.1.6.	Mécanismes impliqués	31
2.1.4.	Inflammation et hyperréactivité bronchique.....	31
2.2.	Asthme et BPCO	33
2.2.1.	L'Asthme.....	33
2.2.1.1.	Définition et épidémiologie.....	33
2.2.1.2.	Classification (diagnostic avant le traitement)	36
2.2.1.3.	Niveaux de contrôle de l'asthme.....	37
2.2.1.4.	Physiopathologie de l'asthme	39
2.2.1.5.	Rôle des particules diesel	42
2.2.1.6.	Recueil de données	43
2.2.2.	BPCO.....	43
	Définition et épidémiologie.....	43
	Symptômes et diagnostic	44
	Traitement.....	45
	Recherches et compréhension de la BPCO	45
	Prévention et thérapie des maladies respiratoires.....	46
2.3.	Pathologies cardiovasculaires	48
2.3.1.	Historique	48
2.3.2.	Le stress oxydatif.....	48
2.3.3.	Actions de la pollution de l'air sur le système cardiovasculaire.....	49
2.3.4.	Études d'exposition contrôlées	51
2.3.5.	Les particules comme source directe de radicaux libres.....	52
2.3.6.	Stress oxydatif induit par les particules dans les modèles à un organe isolé	53
2.3.7.	Diesel et stress oxydatif dans les modèles animaux de la maladie.....	54
2.3.8.	Mortalité globale, cardiovasculaire et respiratoire.....	55
2.3.9.	Synthèse	55

2.4.	Effets biochimiques et physiologiques des particules diesel en suspension issues des gaz d'échappement.	56
2.4.1.	Réponses liées à la cadhérine aux émissions de gaz d'échappement.....	57
2.4.2.	Cytokines et interleukines.....	58
2.4.3.	Voie de synthèse du glutathion.....	60
2.4.4.	Espèces réactives d'oxygène (ROS)	62
2.4.5.	Réponses inflammatoires générales aux émissions d'échappement.....	64
2.4.6.	Réponses ADN / ARN aux émissions d'échappement	66
3.	Réglementation des émissions aux particules diesel.....	70
3.1.	Les mesures visant à réduire les émissions de particules	70
3.1.1.	Au niveau international : l'OMS	70
3.1.1.1.	Champs d'actions	70
3.1.1.2.	Objectifs.....	70
3.1.2.	Au niveau européen	71
3.1.2.1.	Limites fixées	71
3.1.2.2.	Les normes Euro	74
3.1.3.	Au niveau national.....	76
3.1.3.1.	Etat	76
3.1.3.2.	La Loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (LAURE)	76
3.1.3.3.	Les plans de protection de l'atmosphère (PPA)	77
3.1.3.4.	Les plans nationaux	77
3.1.4.	La procédure d'information et d'alerte en France.....	79
3.1.4.1.	Niveau d'information et de recommandation	79
3.1.4.2.	Niveau d'alerte	80
3.1.4.3.	Les seuils limites des polluants atmosphériques	80
3.1.4.4.	Les critères de déclenchement de la procédure	82
3.1.4.5.	Les actions de l'Anses : les risques liés à la pollution atmosphérique	83
3.1.4.6.	Les actions de l'ADEME	84
4.	Prévention à l'exposition au gaz d'échappement des moteurs diesel.....	86

4.1.	Prévention des professionnels et des particuliers	86
4.1.1.	Préventions des particuliers.....	86
4.1.1.1.	Entretien du véhicule personnel	86
4.1.1.2.	Utilisation du véhicule.....	86
4.1.2.	Evaluation et prévention en situation professionnelle	87
4.2.	Les pics de pollutions	89
4.2.1.	Définitions	89
4.2.2.	Les recommandations sanitaires en cas de pic de pollution et d'alerte du public	89
4.2.2.1.	Catégories de population ciblée.....	90
4.2.2.2.	Messages en cas de dépassement du seuil d'information et de recommandation 91	
4.2.2.3.	Messages en cas de dépassement du seuil d'alerte	92
4.2.3.	Questions fréquentes en cas de pic (ou épisode) de pollution de l'air.....	93
4.3.	Coût de la pollution en France	98
4.3.1.	Un coût majeur.....	98
4.3.2.	Un coût sous-évalué	99
4.3.3.	Les bénéfices économiques associés à la lutte contre la pollution de l'air.....	100
	Conclusion	104
	Bibliographie	106
	Serment de Gallien.....	128

Avant-propos

Depuis la 1^{ère} Conférence des Nations Unies sur l'environnement de 1972 à Stockholm, l'ensemble des Etats prennent des mesures afin de diminuer les émissions de matières particulaires polluantes dans l'atmosphère. Selon l'OMS, la pollution de l'air se définit comme la contamination de l'environnement intérieur ou extérieur par un agent chimique, physique ou biologique qui modifie les caractéristiques naturelles de l'atmosphère. Ce type de pollution est en grande partie dû aux particules en suspension définies comme les particules fines solides ou liquides portées par l'air. La pollution ne constitue pas une identité bien définie mais plutôt un mélange hétérogène constitué de matières organiques et minérales possédant des compositions, tailles et origines différentes. En métrologie et dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air, on classe les particules en suspension selon leur diamètre aérodynamique, c'est-à-dire la taille des particules, mesurée en microns (micromètre, μm ou 10^{-6} mètre). La variation des diamètres est très étendue et permet une classification par catégorie $\text{PM}_{0,1}$, PM_1 , $\text{PM}_{2,5}$ et PM_{10} très utile en toxicologie puisqu'elle traduit le potentiel de pénétration des particules dans l'appareil respiratoire. En plus du diamètre aérodynamique, la composition physico-chimique et l'origine des particules en suspension permettent également d'évaluer leur potentiel toxique et l'impact qu'elles peuvent avoir sur la santé de la population. Cette classification concerne également les particules émises des moteurs de type diesel qui depuis plusieurs décennies ont suscité de nombreuses inquiétudes et interrogations de la part de la communauté scientifique, écologiste, les professionnels de santé, et la population française. Le rôle du diesel dans les pathologies respiratoires, cardiovasculaires, inflammatoires, ou cancéreuse est de mieux en mieux compris et pris au sérieux. Des réglementations ont été instaurées au niveau international, européen, et à l'échelle de la France, afin de limiter, contrôler, et réduire les émissions. Les campagnes de prévention sont aussi là pour informer la population et les travailleurs afin de les mettre en garde et de les éduquer pour se protéger de la pollution de fond et éviter la survenue de pics de pollution.

Glossaire

AASQA : associations agréées de surveillance de la qualité de l'air
ACT : Asthma Control Test
ADEME : Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
AEE : Agence européenne pour l'environnement
AHR : Aryl hydrocarbon receptor
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
CC : chimiokines dont les membres possèdent deux premières cystéines adjacentes
CXC : chimiokines dont les membres possèdent un acide aminé entre les deux premières cystéines
CIRC : *Centre international de recherche sur le cancer*
CIDE (Projet) : Connaissance des Impacts de la gestion des Déchets
CMHII : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
CTFG : facteur de croissance du tissu conjonctif
COV : composés organiques volatils
DEP : Diesel exhaust particulates
DHA : acide docosahexaénoïque
ECG : Electrocardiogramme
ECM : matrice extracellulaire
eNOS : oxyde nitrique synthase Endothelial
FcεRII : CD23 / low-affinity receptor for IgE
GESIPOL : GESTion Intégrée des sites PoLLués
GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GS : glutathion synthétase
HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques
HBEFA : Handbook Emission Factors for Road Transport
HDL : high density lipoprotein
Hepa1c1c7 : Murine hepatoma cells
HRV : Heart rate variability
ICAM-1 : CD54 / rhinovirus receptor
Ig : Immunoglobuline
IgE : Immunoglobuline E
IgM : Immunoglobuline M
IL : Interleukine
iNOS : Oxyde nitrique synthase inductible
LDL : low density lipoprotein
MCF-7 : Michigan Cancer Foundation – 7 / lignée de cellules tumorales mammaires dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein
MCP-3 : CCL7 / monocyte-chemotactic protein 3
MIP-1α : CCL3 / Macrophage Inflammatory Proteins
NEDC : New European Driving Cycle
NFκB : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NOS : Oxyde nitrique synthase
PDU : Plan de déplacement urbain
PIAMA : Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy
PLAAS : plasma proteins
PPA : Plans de protection de l'atmosphère

PM : Particules en suspension
PM_{0,1} : Particules ultrafines / nanoparticules
PM₁ : Particules très fines
PM_{2,5} : Particules fines
PM₁₀ : Particules en suspension inférieur à 10 micromètres
PRIMEQUAL : Programme de recherche interorganisme pour une meilleure qualité de l'air à l'échelle locale
PSAS-9 : Programme de Surveillance. Air et Santé 9 villes
PTP1B : Protein-tyrosine phosphatase 1B
RANTES : **CCL5** / Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RNOS : espèces réactives d'oxydes d'azote
ROS : Reactive oxygen species
SAPALDIA : Swiss study on Air Pollution And Lung Disease in Adults
SOD : *superoxydes dismutases*
SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
STERNES : Système temporaire d'encadrement réglementaire et normatif des émissions soufrées
TCDD : Tétrachlorophénodibenzodioxine
TGF- β : facteur de croissance transformant β
Th2 : Lymphocytes T auxiliaires qui produisent des IL-4, IL-5 et IL-13
TLR4 : Toll Like Receptor 4
TNF : Tumor necrosis factor
VCAM-1 : Vascular cell adhesion protein 1
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VRS : Virus respiratoire syncytial

Liste des Figures

Figure 1 : Distribution granulométrique des particules diesel en masse et en nombre.....	16
Figure 2 : Principales sources de particules atmosphériques.....	18
Figure 3 : Dépôt des particules inhalées en fonction de leur granulométrie dans les régions nasopharyngées, trachéo-bronchiques et alvéolaires des voies respiratoires humaines.....	20
Figure 4 : formation des particules diesel.....	21
Figure 5 : Schéma de particules diesel (DEP). Elles sont formées d'un cœur carboné sur lequel s'adsorbent des hydrocarbures, des sulfates et des traces de métaux.	23
Figure 6 : Composition des particules diesel.....	24
Figure 7 : Questionnaire ACT.....	38
Figure 8 : Adaptation du test ACT pour l'enfant.....	38
Figure 9 : Schéma de la physiopathologie de l'asthme.....	40
Figure 10 : Modification des voies aériennes chez un patient asthmatique en crise.....	41
Figure 11 : Modification des voies aériennes chez un patient asthmatique en crise.....	41
Figure 12 : Hypothèse du transfert des particules inhalées entre les poumons et le sang.	51
Figure 13 : Mécanismes d'interaction Cadhérine-Adiponectine lors de l'intoxication aux PM10.....	58
Figure 14 : mécanisme immunologique utilisé par une cellule pulmonaire en réponse aux émissions d'échappement.....	60
Figure 15 : Un mécanisme possible menant au cancer du poumon déclenché par l'exposition à la pollution atmosphérique.....	64
Figure 16 : Relation entre l'inflammation et les différentes étapes de la progression de la maladie suite à une exposition prolongée aux émissions des gaz d'échappement.....	68
Figure 17 : Comparaison entre les seuils réglementaires Euro et les émissions calculées en usage réel suivant la méthode HBEFA de l'évolution dans le temps des émissions à l'échappement de particules primaires des voitures Diesel.....	75
Figure 18 : Comparaison entre les seuils réglementaires Euro et les émissions calculées en usage réel suivant la méthode HBEFA, de l'évolution dans le temps des émissions de NO _x des voitures Diesel et essence.	76
Figure 19 : Diagramme interprétant les scénarios A, B, C et D d'après l'Ineris.....	103

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification en fonction de la gravité des symptômes.....	36
Tableau 2 : Niveau de contrôle de l'asthme dans la prise en charge.....	37
Tableau 3 : Valeurs limites des PM _{2,5}	72
Tableau 4 : Valeurs limites de l'ozone.....	72
Tableau 5 : Valeurs limites pour le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre et les PM ₁₀	73
Tableau 6 : Evolution des valeurs limites d'émission de particules autorisées par la norme Euro pour les véhicules diesel en Europe.....	74
Tableau 7 : Seuils de déclenchement des niveaux d'information et d'alerte du public en cas d'épisode de pollution pour les 4 polluants concernés.....	82
Tableau 8 : Actions en réaction à l'exposition au gaz d'échappement diesel en milieu professionnel	88
Tableau 9 : Messages en cas de dépassement du seuil d'information et de recommandation	91
Tableau 10 : Messages en cas de dépassement du seuil d'alerte.....	92
Tableau 11 : Mesures adaptées à la population en cas de dépassement des seuils d'information et de recommandation fixés par la réglementation	95
Tableau 12 : Mesures adaptées à la population en cas de dépassement des seuils d'alerte fixés par la réglementation.....	96
Tableau 13 : Niveaux d'émission de PM _{2,5} , de NO _x , de SO ₂ , de COV et de NH ₃ en France, selon les 4 scénarios.....	102

1. Pollution atmosphérique des particules diesel émises :

1.1. Propriétés et rôle des particules en suspension

1.1.1. Propriétés physico chimiques : Mécanismes de formation

Les particules en suspension peuvent être classées selon le mécanisme aboutissant à leur formation.

Il existe ainsi trois modes distincts [1] :

- Le mode nucléation, contenant des particules ultrafines, de diamètre inférieur à $0.1 \mu\text{m}$; formées principalement par la condensation de vapeurs chaudes au cours de procédés de combustion à température élevée ou par nucléation homogène lors de leur refroidissement. Bien que le plus grand nombre de particules atmosphériques apparaisse dans le mode nucléation, ces particules contribuent peu à la masse totale de particules en raison de leur très petite taille.
- Le mode accumulation contient des particules de diamètre compris entre 0.1 et $2 \mu\text{m}$ résultant de la coagulation de particules du mode nucléation, ainsi que de la condensation de vapeurs sur les particules existantes, dont la taille augmente alors dans la gamme. Ce mode contribue de façon majeure à la surface et à la masse totale des aérosols dans l'atmosphère. Le mode accumulation est appelé ainsi car les procédés d'élimination atmosphériques sont moins efficaces dans cette gamme de tailles. Ces fines particules peuvent rester en suspension dans l'atmosphère pendant des jours voire des semaines. Les dépôts sec et humide sont les principaux processus par lesquels ces particules sont finalement éliminées de l'atmosphère.
Toujours liés l'un à l'autre dans l'atmosphère, ces deux modes forment le groupe des fines particules qui jouent un rôle essentiel dans la physico-chimie atmosphérique.
- Le mode sédimentation ou « grossier » contient des particules de plus de $2 \mu\text{m}$, formées essentiellement par des procédés mécaniques tels que l'érosion éolienne, les embruns, les opérations industrielles de broyage... Ces particules sont efficacement éliminées par déposition sous l'action de la gravité. Leur durée de vie est donc faible, de quelques heures à quelques jours. Elles contribuent peu à la concentration en nombre de particules, mais de façon importante à la masse.

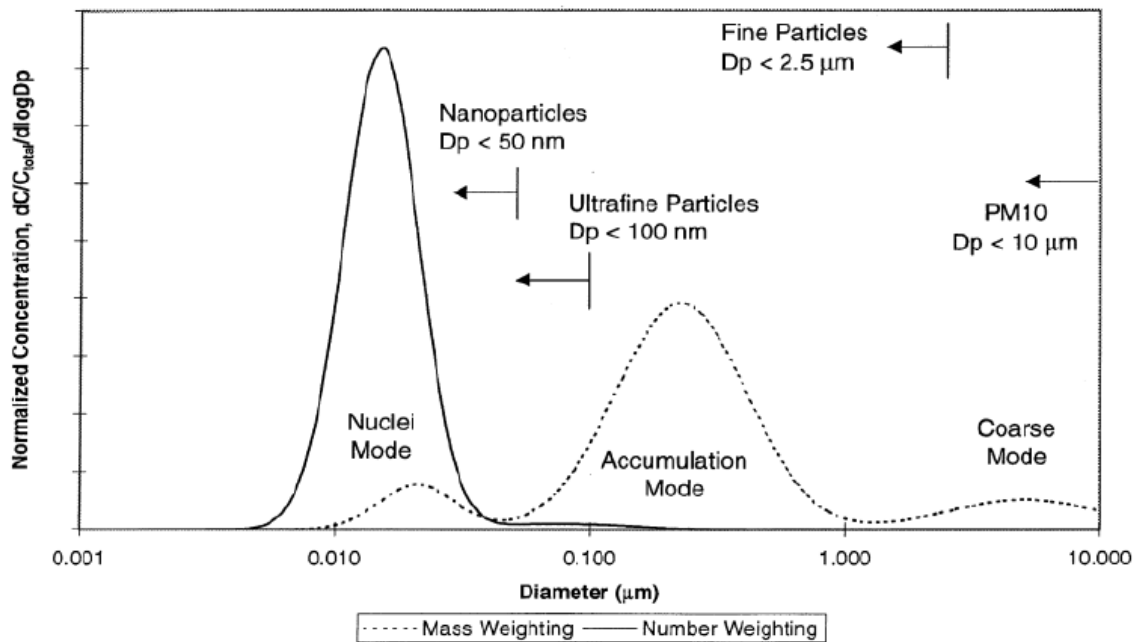


Figure 1 : Distribution granulométrique des particules diesel en masse (trait pointillé) et en nombre (trait plein) [17].

1.1.1.1. Les particules primaires

Selon leur mécanisme de formation, les particules peuvent être de types primaires, secondaires ou encore remises en suspension. Les particules primaires sont émises directement dans l'atmosphère de façon naturelle ou anthropique.

Les sources naturelles

Il en existe trois sortes [2] :

- Terrigène : essentiellement du volcanisme et d'autres activités naturelles liées à l'érosion des sols sous l'action du vent.
- Marine : grâce à l'action des vagues et les gouttelettes d'eau dispersées dans l'atmosphère. Les sels marins issus de l'évaporation de l'eau de mer se retrouvent dans l'atmosphère et forment des aérosols.
- Biogénique : c'est-à-dire lié à l'émission directe par les plantes, d'hydrocarbures lourds, de pollens, de spores et de débris végétaux.

Les sources anthropiques

Elles proviennent des activités humaines et sont issues de la combustion de composés organiques tels que les carburants (comme le gazole, l'essence ou kérosène), les combustibles solides issus de la biomasse (bois, charbons de bois) ou fossiles (houille, charbon), ou encore de l'agriculture, de l'industrie manufacturière, les transports et la transformation d'énergie [3].

1.1.1.2. Les particules secondaires

Les particules secondaires ont aussi pour origines des procédés naturels ou anthropiques. Cependant, elles ne sont pas émises directement dans l'atmosphère. Leur obtention est le résultat de réactions chimiques de polluants à l'état gazeux présents dans l'atmosphère, tels que les oxydes d'azote (NO_x), les oxydes de soufre (SO_x), ou encore les composés organiques volatils (COV). Ces polluants vont former par condensation des particules de petite taille, pouvant grossir par coagulation ou fixation de la vapeur d'eau. Ces composés s'accompagnent souvent d'une oxydation photochimique sous l'action du soleil. Les espèces principales d'aérosols secondaires formées sont :

- Les nitrates, issus de l'oxydation du dioxyde d'azote (NO_2) en acide nitrique (HNO_3). En phase gazeuse, le nitrate est associé à l'ammonium (NH_4^+). Cette oxydation peut aussi s'effectuer en mode « grossier » lorsque le nitrate s'associe à un sel marin (Na^+) ou bien des poussières calcaires (Ca_2^+).
- Les sulfates, issus de l'oxydation du dioxyde de soufre (SO_2) en acide sulfurique (H_2SO_4). Il existe des sulfates marins provenant de l'oxydation du diméthylsulfure issu des vagues, et des sulfates ayant pour origine la conversion et l'oxydation du SO_2 anthropique émis par l'industrie et les centrales thermiques.
- Les composés organiques secondaires issus de réactions chimiques à partir des composés organiques volatils, émis par des sources anthropiques ou encore biogéniques (terpènes, etc...).

Ces polluants ainsi formés sont rejetés dans l'atmosphère en majeure partie par les véhicules automobiles, l'activité industrielle, les centrales électriques, etc [5].

La composition et l'importance de ces polluants gazeux dépendent notamment de l'émission des polluants précurseurs et des conditions météorologiques.

1.1.1.3. Le dépôt, la remise en suspension et le transport des particules

Le temps de séjour des particules dans l'atmosphère dépend de leur taille. Elles montent en altitude par convection puis sont dispersées et diluées. Plus les particules sont de petites tailles, plus elles seront transportées sur de longues distances. Elles disparaissent soit par dépôt sec à la surface du sol et des végétaux grâce à la gravité, soit par dépôt humide, lorsqu'il pleut ou neige.

Le dépôt sec ou sédimentation concerne les particules les plus grosses supérieures à $5 \mu\text{m}$ et celles proches de la surface. Leur distance de transport est donc assez courte, jusqu'à 500 kilomètres. Les particules plus fines peuvent en revanche rester dans l'atmosphère durant un temps plus important, de l'ordre de plusieurs heures, et transporter à plus haute altitude sur de longues distances.

Le dépôt humide est la principale forme d'élimination des particules, selon deux modes. Les fines particules servent de noyau de condensation sur lequel se forment les gouttelettes de nuage. Lorsque ces gouttelettes grossissent suffisamment pour qu'il pleuve, les particules sont éliminées avec les précipitations. Les gouttes d'eau peuvent également entraîner les particules plus grosses [1][2].

Les particules déposées peuvent être remises en suspension sous l'action du vent. Dans les régions possédant un climat sec et venteux, à l'exemple du pourtour méditerranéen, la remise en suspension et le transport de la poussière constituent une augmentation du nombre de particules et contribuent à de nombreux dépassements du seuil journalier [6]. En zone urbaine, le trafic routier participe beaucoup à la remise en suspension des particules notamment autour des axes routiers [7]. La remise en suspension reste une source difficilement quantifiable et sur laquelle il est difficile d'agir.

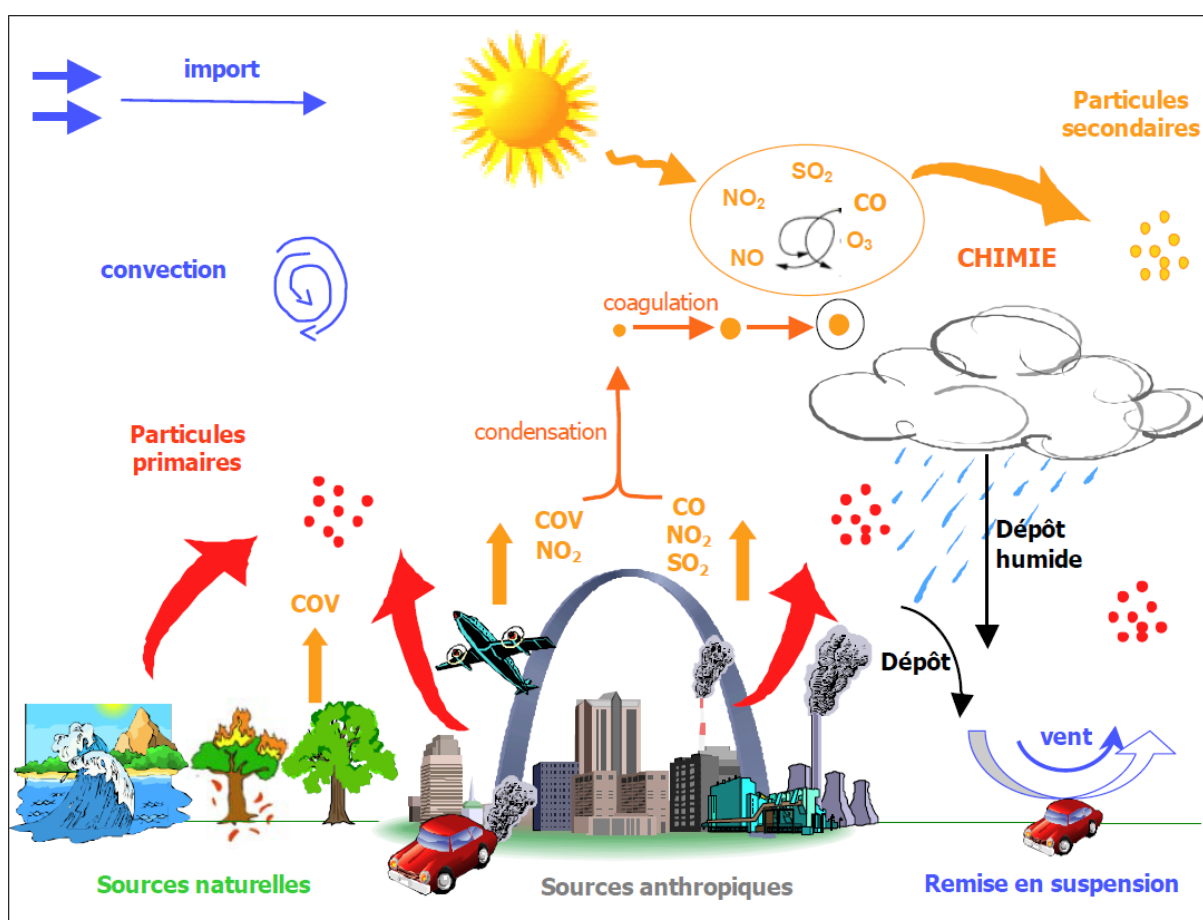


Figure 2 : Principales sources de particules atmosphériques

1.1.2. Granulométrie des particules

Les particules en suspension dans l'atmosphère constituent un mélange non uniforme de polluants solides et/ou liquides en milieu gazeux pouvant être également appelées aérosols « polydispersés », dont le spectre s'étend sur environ six ordres de grandeur allant de 0.001 μm à 100 μm de diamètre.

Il existe deux classifications qui se basent sur la taille granulométrique des particules, l'une toxicologique faisant référence à la taille des particules par l'utilisation des termes « grossières, fines, ultrafines ou nano » ; l'autre terminologie appliquée en métrologie utilise l'abréviation PM pour « Particulate Matter » suivie directement par l'indice de diamètre aérodynamique [8] [11]. Ce dernier modèle est un bon indicateur quant à leur pouvoir de pénétration dans l'arbre trachéo-bronchique et renseigne sur leurs effets délétères sur la santé.

- **Les PM₁₀ ou particules grossières** sont les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 10 µm. Leur pénétration dans l'appareil respiratoire s'effectue jusqu'aux bronches et bronchioles [9] (Figure 3).
- **Les PM_{2,5} ou particules fines** sont les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 2.5 µm. Elles pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire afin de se déposer au niveau des alvéoles pulmonaires [9] [11] (Figure 3).
- **Les PM_{0.1} ou particules ultrafines ou nanoparticules** sont les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 0.1 µm. Cette catégorie, dont la taille est inférieure aux structures cellulaires, possède une capacité de pénétration au niveau intracellulaire [11]. Elles sont essentiellement produites par l'Homme et utilisées dans de nombreux procédés industriels.

1.1.3. Pénétration des particules dans l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire permet les échanges gazeux entre l'organisme et l'environnement. De ce fait, il est le lieu de dépôt privilégié des particules présentes dans l'atmosphère une fois inhalées. L'arbre respiratoire est composé des voies aériennes supérieures et inférieures qui forment la partie conductrice permettant à l'air de circuler vers les alvéoles pulmonaires, lieu d'échanges gazeux (Figure 3). Trois caractéristiques importantes déterminent la probabilité de dépôt pulmonaire d'une particule inhalée :

- Le diamètre aérodynamique de la particule : la probabilité de dépôt des particules dans les poumons est inversement proportionnelle à leur taille. Ainsi, les particules fines (2,5 µm) sont retrouvées à plus de 80% au niveau des poumons contre seulement 30% des grosses particules ayant une taille supérieure à 10 µm [13] (Figure 3). Près de 50% des particules de 20 nm (0,02 µm) sont retrouvées au niveau des sacs alvéolaires. Les particules de taille intermédiaire (5 nm) se répartissent équitablement entre ces 3 sites de dépôt [15] (Figure 3).

- Les mouvements respiratoires influencent le dépôt des particules dans les poumons. Il peut augmenter par un exercice physique ou encore chez des sujets atteints de pathologies obstructives des voies aériennes tels l'asthme ou la BPCO [14].
- La morphologie du poumon, modifiée chez les patients atteints de pathologies pulmonaires, entraîne une déviation dans l'absorption des particules inhalées et constitue un facteur accentuant le dépôt des particules dans les poumons [14].

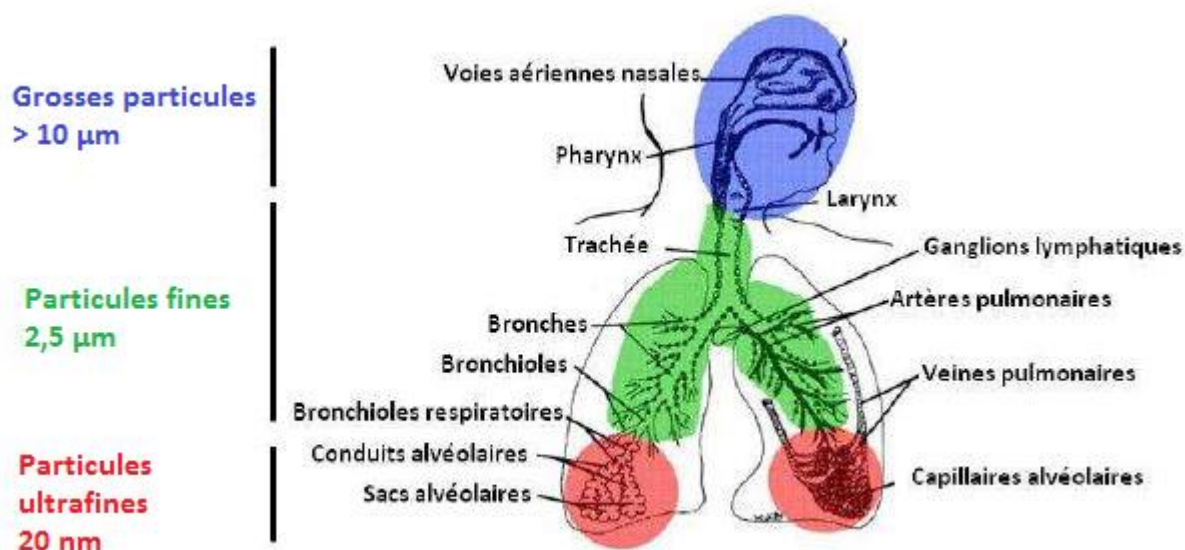


Figure 3 : Dépôt des particules inhalées en fonction de leur granulométrie dans les régions nasopharyngées, trachéo-bronchiques et alvéolaires des voies respiratoires humaines [15].

Qu'elle soit lipophile ou soluble dans les liquides cellulaires et extracellulaires, la fraction adsorbée sur la particule peut ensuite être absorbée et diffusée à travers les membranes, se lier à des protéines ou encore à d'autres structures subcellulaires. Ces composés se retrouvent ainsi dans la circulation sanguine ou lymphatique et peuvent être distribués dans l'organisme [15]. Les particules les plus fines peuvent atteindre des sites extrapulmonaires et d'autres organes cibles par la circulation sanguine et lymphatique [16].

Dans le cas des particules diesel, le diamètre aérodynamique varie selon le fonctionnement des moteurs. Kittelson [17] a modélisé cette distribution granulométrique et démontré qu'il existait deux principales tailles de particules : celles formées par nucléation (entre 0,005 et 0,050 µm) et celles issues de l'accumulation, c'est-à-dire par l'agglomération de particules primaires carbonées issues de la combustion incomplète du carburant, dont la taille varie entre 0.050 µm et 300 µm. Dans une proportion plus faible, des particules grossières (PM₁₀) avec un diamètre aérodynamique moyen de 5 µm sont également générées par le relargage de la couche de suie déposée dans les canalisations d'échappement des moteurs diesel (Figure 3).

1.2. Les particules de type diesel

1.2.1. Formation

Les particules diesel peuvent être d'origine primaire et secondaire. Elles sont générées par l'agglomération de particules primaires carbonées provenant de la combustion incomplète entre l'air et le gazole formant ainsi des particules secondaires par mode d'accumulation. D'après Kittelson [17], le mécanisme de formation des particules diesel primaires présenté Figure 4 se divise en 5 étapes :

- 1) L'appauvrissement croissant en hydrogène dû à la combustion provoque la reformation du carburant en composés aromatiques.
- 2) Un environnement réducteur est créé à ce niveau par des teneurs élevées en carburant, favorisant ainsi la réaction des composés aromatiques entre eux pour former des polymères de plus en plus lourds et pauvres en hydrogène.
- 3) En absence d'hydrogène, ces polymères s'agglomèrent pour former des feuillets.
- 4) Ces feuillets s'agglomèrent à leur tour pour former une structure cristalline proche du graphite.
- 5) Ces structures cristallines s'associent pour former des particules.
- 6) Les particules élémentaires s'agglomèrent pour former les particules diesel.

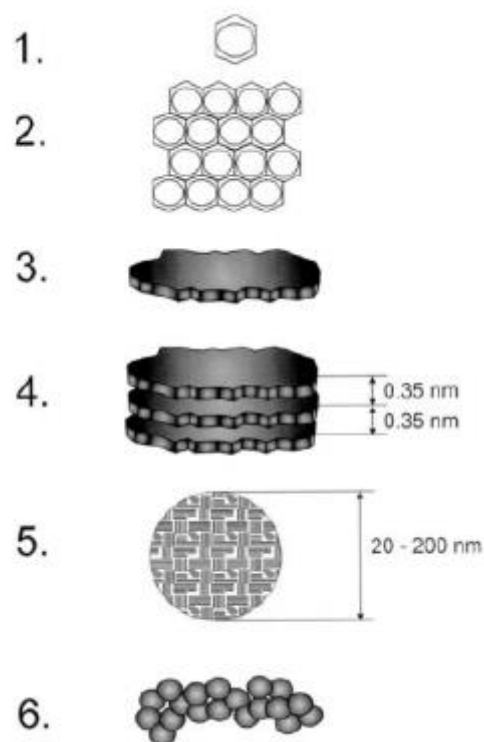


Figure 4 : formation des particules diesel [17]

Lorsque le carburant contient du soufre, le fort potentiel hygroscopique de l'acide sulfurique entraîne une absorption rapide de molécules d'eau. Ces particules primaires sont créées dans des conditions de températures élevées et de fortes concentrations. Elles diffusent rapidement les unes vers les autres, constituant des agglomérats, formant à leur tour des particules secondaires.

Les particules diesel de type secondaire, sont générées selon les trois modes de formation cités précédemment. Le mode de nucléation forme en majeure partie des particules à partir des gaz d'échappement froids ou faiblement dilués, par exemple lors de ralentissements ou dans les tunnels.

Le mode d'accumulation constitue le mode principal de formation de particules en termes de masse des échappements diesel. Les composés organiques plus ou moins volatils tels que les hydrocarbures aromatiques imbrûlés rejetés peuvent alors s'adsorber par condensation sur la couche poreuse de ces agglomérats secondaires. Ces particules diesel, une fois rejetées de la conduite d'échappement, vont poursuivre leur évolution dans l'atmosphère vers des particules de plus grande dimension.

1.2.2. Composition des particules de type diesel

Contrairement aux polluants gazeux, les particules ne constituent pas une espèce chimique unique et homogène. La fraction grossière des particules en suspension (PM_{10}) provient de sources naturelles (poussières en suspension, matières biologiques comme les pollens, les bactéries). En revanche, les fractions fines et ultrafines ($PM_{2,5}$ et $PM_{0,1}$) proviennent pour la plupart des émissions anthropiques [18].

Les particules diesel sont constituées d'un cœur carboné sur lequel va s'adsorber une fraction organique soluble composée essentiellement d'hydrocarbures aromatiques, de sulfates, d'eau, d'éléments métalliques (Figure 5).

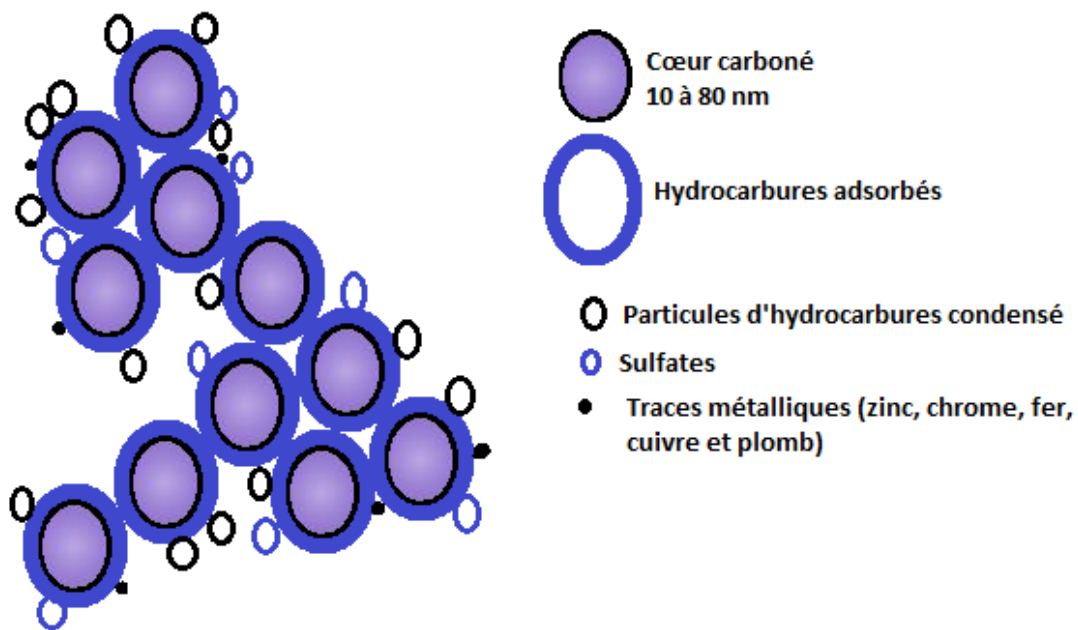


Figure 5 : Schéma de particules diesel (DEP). Elles sont formées d'un cœur carboné sur lequel s'adsorbent des hydrocarbures, des sulfates et des traces de métaux. Adapté de [17].

Le fonctionnement des moteurs diesel influence fortement la composition des particules diesel. Il en va de même avec le type de carburant, le système de post-traitement ou la présence d'un pot catalytique. La masse totale de carburants et d'huiles de moteur imbrûlés varie énormément et représente un mélange complexe avec plus d'un millier de composés différents provenant de l'évaporation et de la re-condensation de carburants, après combustion plus ou moins incomplète. Ce mélange organique soluble comprend des composés aliphatiques avec, pour le gazole, une chaîne carbonée constituée de 9 à 28 carbones. Cette chaîne est constituée en majeure partie de composés mono et poly-aromatiques, notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) tels que le fluoranthène, le pyrène, le benzo(α)pyrène, le benz(α)anthracène, et les nitro-HAP comme le nitropyrène. On retrouve également des composés partiellement oxydés issus de l'huile de lubrification évaporée ou encore des aldéhydes et des alcènes. Les composés soufrés présents sur les particules dépendent de la composition initiale en soufre du carburant. De nombreux éléments métalliques (zinc, chrome, cuivre, fer et plomb) entrent dans la composition des particules diesel, provenant des huiles de lubrification et de l'usure du moteur (Figure 6).

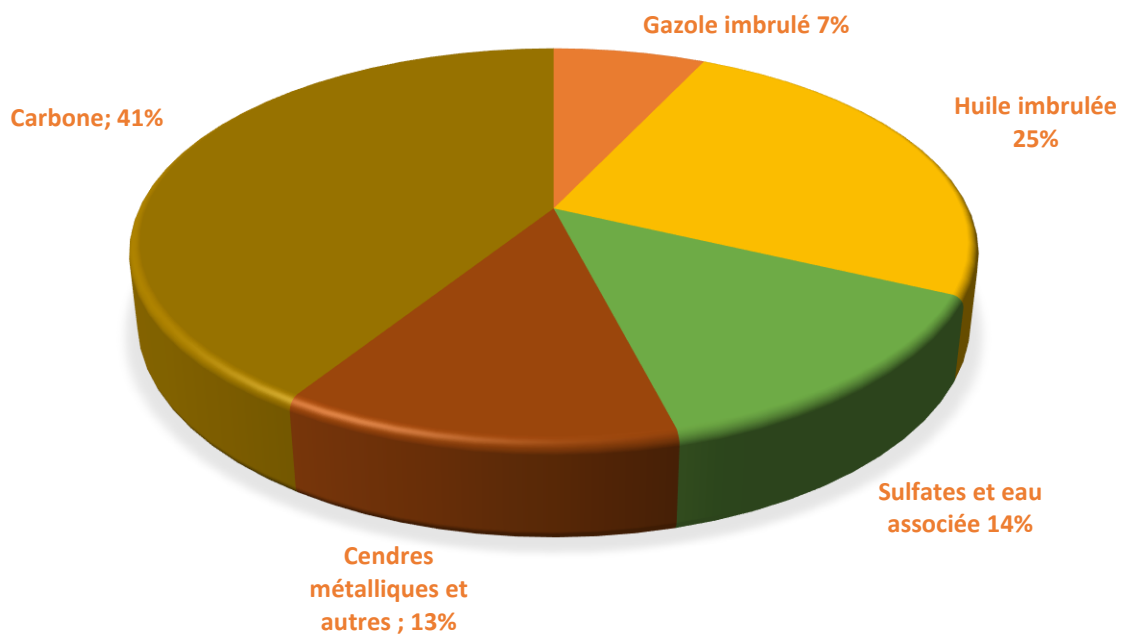


Figure 6 : Composition des particules diesel. Adapté de [17]

Les particules de petites tailles engendrées par les moteurs diesel vont se répandre dans l’atmosphère et subir d’autres transformations. Une dégradation photochimique des composés organiques peut se produire, ces derniers pouvant interagir avec d’autres composés présents dans l’atmosphère. Par exemple, l’ozone (O_3) atmosphérique peut s’adsorber sur les particules diesel et dans l’atmosphère, tandis que le carbone élémentaire peut catalyser la réaction d’oxydation du SO_2 en acide sulfurique. Il ne faut également pas oublier d’ajouter les composés d’origine biologique, tels que les endotoxines et les allergènes, capables de s’adsorber sur les particules diesel [19].

1.2.3. Exposition environnementale

Les particules diesel sont rejetées dans l’atmosphère avec les gaz d’échappements des moteurs. Ainsi, l’air est le principal vecteur de cette pollution. Les degrés d’exposition à la pollution atmosphérique varient en fonction de la saison et de la localisation. De ce fait, durant l’hiver, les chauffages domestiques accroissent les émissions de particules fines et viennent s’ajouter aux autres sources d’émission. L’exposition à la pollution atmosphérique est plus importante dans les pays qui n’appartiennent pas à l’Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) tels le Brésil, la Russie, l’Inde, l’Indonésie, la Chine et l’Afrique du Sud, ainsi que les pays en développement dans le reste du monde. Les mégapoles des pays en développement sont également des régions densément peuplées où la pollution de l’air est élevée. Dans ces pays, des facteurs comme l’urbanisation et le développement industriel rapide ont engendré une demande énergétique croissante et par conséquent, une augmentation de la consommation de biens matériels. Les

mégapoles émettent ainsi une forte concentration de polluants dans l'atmosphère, touchant un grand nombre de personnes. Les milieux urbains des pays développés présentent également des zones de forte pollution particulaire mais de moindre mesure [20].

En France, les émissions de particules PM_{2,5} sont dues majoritairement aux émissions des résidences d'habitation et de l'activité tertiaire, suivies par celles issues de l'industrie manufacturière et du transport routier (Figure 2). Le secteur résidentiel tertiaire comprend le chauffage domestique et celui des entreprises. La réduction des émissions de ce secteur peut être réalisée par la réduction de la consommation énergétique, passant par l'isolation des bâtiments, des systèmes de chauffage énergétiquement plus performants, par la réduction de la formation des polluants lors de la combustion (brûlage de bois, des feuilles), ou encore par la mise en place de systèmes de filtres des particules. Au niveau des transports, on estime que les véhicules diesel contribuent très largement aux émissions routières de particules. À Paris, une étude a montré qu'à proximité du périphérique, le trafic était responsable de 45 % des PM_{2,5} mesurées [21]. La réduction de ces émissions pourrait être effective en agissant prioritairement sur le parc roulant de véhicules anciens, en particulier le parc diesel non équipé de filtres à particules [22].

Induisant une réponse inflammatoire au niveau des poumons, les particules fines de type diesel peuvent jouer un rôle d'adjuvant dans la survenue de la réponse allergique en interaction avec les allergènes, et aggraver les maladies respiratoires chroniques. Enfin, elles participent à l'augmentation du risque de cancer du poumon. L'impact des particules PM_{2,5} sur la santé [7][8] correspond à une augmentation d'hospitalisation pour maladies respiratoires, de crises d'asthme, ainsi que de pathologies cardiorespiratoires [22] [23]. L'exposition prolongée aux PM_{2,5} montre une association avec la réduction de l'espérance de vie, par une augmentation du risque de développer des maladies chroniques cardiovasculaires, respiratoires et des cancers [24] [25]. L'étude la plus vaste à ce jour, réalisée auprès de 2,1 millions de Canadiens adultes, a confirmé le lien entre l'exposition aux particules fines et la morbi-mortalité pour des niveaux d'expositions nettement inférieurs aux niveaux observés dans la plupart des villes européennes [26].

2. Toxicité des Particules Diesel

2.1. Pollution et maladies respiratoires :

2.1.1. Mécanismes physiopathologiques

Depuis le « *smog* tueur » en 1952 à Londres qui a fait 4000 victimes, la pollution extérieure puis intérieure ont été reconnues comme responsables de maladies respiratoires telles que l'asthme, la BPCO et le cancer du poumon. Les mécanismes responsables de la pollution extérieure sont divers. On les classe habituellement en quatre catégories :

- La réponse au stress oxydant ;
- Le remodelage des voies aériennes ;
- Les mécanismes inflammatoires ;
- Les réponses immunologiques particulières et l'augmentation des sensibilisations vis-à-vis des allergènes.

La pollution extérieure va agir sur les gènes qui régulent ces quatre mécanismes favorisant l'apparition de l'asthme ou l'exacerbation d'un asthme préexistant.

Le stress oxydatif se définit par un déséquilibre entre oxydants et antioxydants activant la production de radicaux libres responsables d'altérations de la structure et des fonctions cellulaires :

- Diminution de l'activité enzymatique ;
- Lésions cellulaires ;
- Mutation au niveau de l'ADN et modification des récepteurs ;
- Oxydation des lipoprotéines circulantes.

Il existe également des situations où ce stress oxydatif peut être augmenté :

- Certaines carences nutritionnelles ;
- Lors de l'exercice physique ;
- Le tabagisme ;
- L'exposition aux radiations ionisantes et ultraviolets.

Le stress oxydatif peut également être la cause initiale de la pathologie ou provoquer l'aggravation d'une maladie déjà existante. En perturbant les gènes producteurs d'antioxydants, la pollution va provoquer des lésions inflammatoires de l'épithélium bronchique, favorisant ainsi l'apparition de

l'asthme ou son aggravation [27]. Des phénomènes dits épigénétiques peuvent également modifier les gènes qui régulent les réponses immunologiques de l'inflammation allergénique. Ainsi, en présence de la pollution atmosphérique, les gènes responsables de la fonction régulatrice des lymphocytes T-régulateurs sont inhibés, favorisant ainsi une augmentation de la réponse inflammation allergénique. Ajoutée à cela, l'inhalation d'allergènes associés à des particules diesel, pourrait favoriser leur pénétration au travers du tractus bronchique. La résultante de ces évènements est le remodelage bronchique qui se traduit par la fibrose sous-épithéliale, provoquant une obstruction bronchique non réversible.

L'environnement intérieur est également source de polluants tels que les allergènes, les endotoxines et autres substances chimiques ou particulaires. Les allergènes peuvent activer directement le système immunitaire inné grâce à certains *toll-like receptors* (TLR4) et favoriser une réponse inflammatoire de type allergique, non médiée par des IgE. C'est notamment le cas en ce qui concerne les acariens qui sont le plus souvent les allergènes responsables d'asthme allergique. Les endotoxines, quant à elles, sont par définition les stimulants du système immunitaire inné. Outre l'asthme et les maladies allergiques respiratoires, les polluants particulaires et gazeux intérieurs peuvent favoriser la BPCO chez la femme et des bronchites chez l'enfant lors de la combustion de biomasse par exemple [28]. Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'induction et la progression de la BPCO en rapport avec la pollution intérieure, restent encore mal définis. Le tabac est le polluant chimique principal de l'environnement intérieur. Les mécanismes cellulaires et moléculaires liés au tabac et conduisant au développement de la BCPO et de l'emphysème sont mieux connus. Les voies de l'inflammation y sont particulièrement impliquées. Le tabagisme induit une dérégulation de la balance protéases/inhibiteurs de protéases ainsi qu'une activation importante des voies d'activation de l'apoptose.

Deux principaux mécanismes, propres à chaque pathologie et provoqués par la pollution, semblent agir pour l'asthme et la BPCO. Dans le cas de l'asthme, en plus de la responsabilité des mécanismes immunologiques, le rôle du stress oxydant a été reconnu comme déterminant dans sa genèse. En revanche, l'évolution est plutôt inverse dans la BPCO : le stress oxydant a été démontré avant les désordres immunitaires.

2.1.2. Effets à court terme des polluants atmosphériques sur la santé

2.1.1.1. Généralités

On sépare classiquement les effets à court et long terme. La répétition des effets à court terme peut cependant conduire à des effets à long terme. Les connaissances scientifiques ont été bouleversées depuis trente ans par l'innovation et le développement de nouvelles méthodologies statistiques. Ces méthodes consistent à mettre en relation deux séries de données engrangées dans des banques de données : historique des taux de pollution quotidiens, historique d'indicateurs sanitaires mesurés dans une zone géographique donnée tels que l'hospitalisation, passages au service d'accueil des urgences, consultation médicale, appel à SOS Médecins, consommation de médicaments. L'analyse statistique consiste à rechercher s'il existe une association entre l'exposition aux polluants atmosphériques et ces indicateurs sanitaires. Ces études concernent des groupes de population très importants durant des périodes de temps parfois très prolongées. La puissance statistique de ces études est donc considérable. Leur rôle est la mise en évidence des risques statistiquement significatifs mais d'amplitude extrêmement faible. Par exemple, un risque relatif de 1,02 signifie que les personnes exposées ont un risque de voir survenir l'évènement sanitaire à l'étude augmenté de 2 %, en réponse à l'augmentation de l'exposition aux polluants d'une valeur donnée.

Il ne peut y avoir de pointe de pollution si les conditions météorologiques ne s'y prêtent pas, à savoir vent faible et inversion de température qui favorisent la stagnation des polluants à leur lieu de production. En conséquence, on peut prévoir les pointes de pollution, au même titre que les inversions de température. Les procédures STERNES permettent de demander aux industriels de limiter leurs rejets de polluants dans l'atmosphère lorsqu'un épisode d'inversion de température est anticipé.

2.1.1.2. Conséquences sanitaires

Par ordre de gravité croissant, ces effets à court terme concernent des symptômes respiratoires, une baisse de la fonction respiratoire ou des épisodes infectieux survenant chez le sujet sain, une exacerbation d'une pathologie préexistante, respiratoire et/ou cardiaque conduisant éventuellement au décès.

2.1.1.3. *Conséquences des fluctuations/pics de pollution en population générale*

On trouve, dans la plupart des études, une corrélation entre les fluctuations des polluants gazeux et particulaires et les symptômes de toux, notamment toux nocturne, les sibilances thoraciques et la survenue de bronchites. L'association est plus marquée chez le nourrisson. L'exercice physique augmente les valeurs spirométriques, même lorsqu'il est réalisé en atmosphère fortement polluée [29]. Dans le domaine de la pathologie infectieuse, une augmentation du taux d'incidence des rhinosinusites, bronchites, bronchiolites à VRS et pneumonies est mise en évidence chez les enfants jusqu'à l'âge de 4 ans, en relation avec l'augmentation des taux d'ozone et de particules de diamètre inférieur à 10µg et à 2,5µg.

2.1.3. Effets à long terme

2.1.3.1. *Impact des polluants atmosphériques sur la santé respiratoire*

Les effets respiratoires à long terme provoqués par la pollution atmosphérique sont définis en tenant compte de leur gravité ainsi que du pourcentage de la population atteinte [30]. En effet, les polluants atmosphériques peuvent avoir des effets faibles au niveau individuel, ils ne sont en rien négligeables au niveau de la population. Les indicateurs de santé respiratoire concernés sont les décès, les hospitalisations, l'asthme, la BPCO, le cancer du poumon ou la fonction respiratoire elle-même. Dans le cas des effets à court terme, l'effet sanitaire se produit dans les jours suivant l'exposition. Pour les effets à long terme, faisant suite à une exposition chronique, l'effet sanitaire se produit au bout de plusieurs années. Cependant, la séparation entre les effets à court terme et ceux à long terme est mal définie. De plus les effets aigus pourraient s'additionner et donner lieu à des effets chroniques. Certains effets à long terme sont observés bien que les normes en vigueur sur la qualité de l'air soient en général respectées, ce qui veut dire que même de faibles doses peuvent être toxiques. Il ne semble pas exister de seuil protecteur au-dessous duquel il n'est plus observé d'effet sanitaire. Au final, l'essentiel de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique est de type chronique. L'impact sur la santé respiratoire a été documenté à la fois pour la pollution de l'extérieur et de l'intérieur. En revanche, la majorité des études actuelles de la pollution atmosphérique sur les effets respiratoires à long terme a considéré les polluants atmosphériques de l'extérieur.

2.1.1.2. *Effets des expositions prolongées des polluants atmosphériques de l'extérieur des locaux*

Les effets des expositions prolongées sont plus difficiles à étudier par rapport à ceux des expositions aiguës [31, 32, 33, 34, 35]. Le rôle du tabac est si important qu'il induit un bruit de fond élevé au sein duquel il est délicat d'identifier un signal clair lié à la pollution atmosphérique.

2.1.1.3. Morbidité

Des études ont montré que l'exposition prolongée à la pollution urbaine pouvait augmenter la morbidité (symptômes, maladies, recours aux urgences) et diminuer de façon durable la fonction respiratoire. Le fait de résider à proximité d'axes de trafic important a été mis en relation avec la survenue d'asthme et de la BPCO. En France, résider dans des zones avec des teneurs élevées des particules PM_{2,5}, de NO₂ et COV est associé à un risque accru d'asthme, de rhinite allergique et de sensibilité allergique chez les enfants. Par exemple, parmi les résidents âgés de plus de 65 ans de l'agglomération de Bordeaux, l'exposition à des concentrations élevées de polluants urbains est liée aux symptômes évocateurs de bronchite chronique (Étude 3C). Plus récemment, l'étude APHEKOM a montré que vivre à proximité de routes était responsable de 15 à 30 % de nouveaux cas d'asthme chez les enfants ainsi que de BPCO. Dans la cohorte PIAMA (*prevalence and incidence of asthma and mite allergy*), à l'âge de 4 ans, il existe un risque accru de développer plusieurs indicateurs de santé allergique et respiratoire parmi les enfants ayant été exposés à des concentrations élevées de polluants liés au trafic.

2.1.1.4. Mortalité

En raison des interactions existantes entre pathologies aiguës et chroniques, il n'est pas facile de différencier l'impact des effets chroniques de la pollution de ceux aigus sur la mortalité. Dans certaines zones urbaines, on observe une augmentation de 9 % du risque de succomber d'une pathologie cardio-pulmonaire pour une augmentation de 10µg/m³ de particules fines et de 4 % pour une augmentation de 10 ppb d'ozone. Plusieurs études de cohortes suggèrent aussi une augmentation significative du risque de cancer du poumon, bien qu'inférieure à celle causée par le tabac. Une méta-analyse a estimé entre 15 et 21 % l'augmentation du risque de décès par cancer du poumon pour chaque augmentation de 10µg/m³ des PM_{2,5}. Les effluents diesel sont particulièrement concernés, ainsi, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui fait partie de l'OMS, a classé les gaz d'échappement des moteurs diesel comme étant cancérigènes pour l'homme (groupe 1), sur la base d'indications suffisantes prouvant qu'une telle exposition est associée à un risque accru de cancer du poumon.

2.1.1.5. Population à risque accru

Si l'ensemble de la population humaine est concerné par la qualité de l'air, il existe de grandes variabilités. Certains groupes de population, tels que les enfants, les personnes âgées et les individus souffrant de pathologies chroniques (cardio-pulmonaires, diabète de type II...), sont les plus concernés par les effets de la pollution atmosphérique. Il faut aussi tenir compte des variations telle la susceptibilité génétique, par exemple la famille des gènes de la SOD impliqués dans la réponse aux

polluants par le biais d'un mécanisme antioxydant. Enfin, il y a les sujets qui, en fonction de leurs caractéristiques socioéconomiques, sont exposés de façon excessive à la pollution atmosphérique.

2.1.1.6. Mécanismes impliqués

Plusieurs mécanismes d'actions peuvent se produire successivement. En premier lieu, il y a le mécanisme du stress oxydant au niveau des cellules de l'appareil respiratoire conduisant à une inflammation chronique des voies aériennes et du poumon, favorisant et aggravant les manifestations respiratoires allergiques et la BPCO. Dans le cas de l'allergie respiratoire, on observe successivement en cas d'exposition à la pollution :

- Une sensibilisation primaire aux allergènes inhalés, surtout pour les particules diesel, 40 à 70 % des émissions de particules fines provenant du diesel) ;
- Un effet adjuvant dans le déclenchement de la réponse allergique aux allergènes inhalés telles les particules diesel, NO₂, SO₂ ou encore O₃ ;
- Une réponse inflammatoire non spécifique des voies respiratoires.

2.1.4. Inflammation et hyperréactivité bronchique

L'activation de la réponse inflammatoire provoquée par les particules diesel et leur impact sur le recrutement cellulaire présentent beaucoup de similitude vis-à-vis de la pathologie allergique asthmatique [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43]. In vivo, l'instillation répétée d'un composé de particules diesel et d'ovalbumine est responsable de lésions pathologiques au niveau des bronches caractéristiques de la pathologie asthmatique [36] [37] [40] [42]. On peut avoir également une infiltration de la sous muqueuse bronchiolaire par des éosinophiles ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules à mucus au niveau du tractus bronchique. De plus, l'analyse cytologique au niveau broncho-alvéolaire montre une augmentation significative des populations cellulaires inflammatoires (éosinophile, neutrophile, et lymphocyte). Ces remaniements cytologiques et histologiques sont en corrélation avec la réponse allergique.

Toujours in vivo, la stimulation nasale par des particules diesel entraîne des rhinites, avec en plus augmentation du volume et de la fréquence des écoulements. En ce qui concerne la muqueuse nasale, il y a une majoration de la perméabilité vasculaire nasale, des résistances locales, de la réactivité non spécifique [44] [45]. La constitution de cette hyperréactivité nasale est sous la dépendance de l'induction de la production de cytokines [43].

Chez un sujet sain non asthmatique, l'exposition à une atmosphère enrichie en particules diesel durant une heure entraîne l'augmentation des neutrophiles, des lymphocytes B, et des macrophages alvéolaires. Cette réponse inflammatoire est accompagnée par des cascades d'activation cellulaire entraînant l'augmentation des concentrations d'histamine et de fibronectine alvéolaires [45] [46] [47]. Les capacités de phagocytose des macrophages alvéolaires sont quant à elles diminuées. En revanche, ces effets biologiques ne sont pas pour autant spécifiques des particules diesel, car ils apparaissent lors de l'exposition à d'autres polluants environnementaux (dioxyde d'azote et ozone) [48] [49].

Les mécanismes biologiques par lesquels les particules diesel sont responsables du recrutement cellulaire, de l'inflammation tissulaire et de ses conséquences fonctionnelles sont mieux compris. Sur des biopsies bronchiques, réalisées après exposition avec des particules diesel, on note une sur-expression des molécules d'adhésion *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) et *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), respectivement responsables du recrutement cellulaire inflammatoire vasculaire et épithélial lors de pathologies allergiques [50] [51]. Comme vu précédemment, il existe un lien entre l'exposition aux particules diesel et l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion. Cependant, le mécanisme d'action exact de cette corrélation reste incertain.

Activées *in vitro* par des particules diesel de l'ozone ou encore du dioxyde de soufre, les cellules épithéliales bronchiques humaines produisent des cytokines et chimiokines (GM-CSF et IL-8) [52] [53] [54]. Si l'IL-8, qui est une CXC chimiokine (un acide aminé entre les deux premières cystéines), est essentiellement responsable du recrutement des neutrophiles [55] [56], les CC chimiokines (deux premières cystéines adjacentes) sont très engagées dans la réponse inflammatoire allergique. Leur rôle est important puisqu'elles interviennent dans le recrutement cellulaire, l'activation des éosinophiles, la synthèse des médiateurs inflammatoires, la dégranulation des lymphocytes basophiles et des mastocytes, la prolifération des cellules T et enfin la production des cytokines [57] [58] [59] [60]. L'expression de ces CC chimiokines augmente dans les bronches et le nez de patients asthmatiques ou atteints de rhinite allergique après stimulation antigénique locale [61]. L'instillation nasale de particules diesel nasale augmente aussi l'expression d'autres chimiokines telles RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), de MIP -1 α (*macrophage inflammatory protein*), et de MCP-3 (*monocyte-chemotactic protein 3*).

2.2. Asthme et BPCO

L'asthme et la BPCO sont des pathologies avec un trouble obstructif pour lesquelles on cherche à utiliser des bronchodilatateurs. Il s'agit de maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes, le second type de traitement sera anti-inflammatoire, avec des corticoïdes notamment et quelques autres molécules supplémentaires, comme les anticorps anti-IgE.

2.2.1. L'Asthme

2.2.1.1. Définition et épidémiologie

Définition

L'asthme vient du latin « Asthma » qui signifie *respiration difficile*. Il existe une classification mise en place par un groupe de travail mondial en 1993 nommée GINA (Global INitiative for Asthma). Ce sont en fait des concensus internationaux permettant d'avoir une définition commune de la maladie, des règles précises de diagnostic, l'établissement des stratégies thérapeutiques en vigueur et faire passer l'information sur l'évaluation de nouveaux traitements en cours d'étude. Il y a une mise à jour annuelle consistant en un recueil de données publiées généralement via leur site internet respectif, directement téléchargeable.



L'asthme est un syndrome inflammatoire chronique affectant les voies aériennes, pour lequel de nombreuses cellules jouent un rôle en particulier : les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Chez certaines personnes, cette inflammation cause des épisodes répétés de sifflements, de dyspnée, de gêne thoracique et de toux (particulièrement la nuit et/ou au matin). Ces symptômes sont habituellement associés à une large mais variable limitation des débits aériens. Celle-ci est réversible, au minimum partiellement soit spontanément sous l'effet du traitement. Cette inflammation cause également une augmentation de la réactivité bronchique à des stimuli variés, impliquant plusieurs types cellulaires, notamment les mastocytes et les lymphocytes de type CD4. Les épisodes répétés de sifflements correspondent aux fameuses crises d'asthme déclenchées par un stimulus. Elles sont caractérisées par plusieurs symptômes :

- Dyspnée ;
- Bronchoconstriction plus ou moins importantes : l'air ayant du mal à passer dans les voies aériennes donne une respiration sifflante caractéristique ;
- Gêne thoracique accompagnée parfois de toux.

Tous ces symptômes ne sont pas caractéristiques de cette maladie, rendant le diagnostic dur à établir. Généralement, sauf crise grave, ces épisodes de crise sont réversibles, partiellement ou complètement. Entre chaque crise, la fonction respiratoire est normale ce qui n'est pas le cas de la BPCO. On a une hyperréactivité bronchique qui est associée à l'inflammation. C'est l'inflammation qui déclenche une augmentation de la réactivité des cellules des voies aériennes chez les patients asthmatiques en présence de stimuli variés, bronchoconstriction plus ou moins importantes ou des stimuli normalement inoffensifs chez une personne non atteinte.

Données épidémiologiques

L'OMS comptabilise près de 235 millions d'asthmatiques dans le monde. Ce chiffre reste cependant incertain puisque l'on compte de nombreuses personnes asthmatiques non diagnostiquées ou ignorant leur pathologie par manque de connaissances des symptômes. De plus, ce chiffre est en constante évolution : la fréquence augmenterait de plus de 50 millions d'ici 2025. En France on compte environ 4,15 millions d'asthmatiques en France, chiffre représentant 6 à 7% des adultes et 9% des enfants, ce qui en fait une maladie infantile fréquente. En termes de mortalité, la France a connu un pic dans les années 80 s'élevant alors à 2 000 décès par an. La moitié d'entre eux était des adolescents. Cela était en grande partie le résultat d'une mauvaise utilisation ou observance des médicaments entre les épisodes de crises, ou même pendant l'état respiratoire normale, les personnes atteintes ne voyant pas l'intérêt de continuer leur traitement. Depuis, il existe une diminution constante du nombre de décès par an, de l'ordre de -9% par an. Aujourd'hui, le chiffre avoisinerait les 1000 décès par an.

En termes de contrôle :

- 39% des asthmes sont dits bien contrôlés ;
- 46% des asthmes partiellement contrôlés : traitement non adapté ou mauvaise observance ;
- 15% des asthmes non contrôlés : asthme grave, traitements pas du tout adaptés à la pathologie ou non suivis.

Facteurs de risque et origines de l'asthme

L'origine de l'asthme chez la personne peut être de nature génétique ou bien environnementale. Au niveau génétique, la prévalence générale est de 8%. Si un des parents est asthmatique, il y a 14% de risque de développer un asthme et 29% de risque si les deux parents sont asthmatiques. Cependant, on ignore actuellement s'il existe un évènement déclencheur de la maladie.

Pour les facteurs environnementaux, plusieurs théories existent :

- Théorie hygiéniste : au cours de la petite enfance le système immunitaire arrive à maturation grâce au contact progressif avec les infections de la petite enfance classiques. Ce contact permet de stimuler le système immunitaire, l'amenant à maturation. En revanche,

l'utilisation de plus en plus de vaccins et d'antibiotiques ne permettent pas l'adaptation du système immunitaire et entraîne l'apparition d'allergies et d'asthmes. La moitié des asthmes sont des asthmes allergiques.

- Changement mode de vie : l'exposition à de nouveaux allergènes due à notre changement de mode de vie engendre également une réaction de l'organisme par l'apparition d'allergies : la climatisation, le chauffage, les changements alimentaires, l'évolution de la nature et donc la pollution atmosphérique.

Différents phénotypes d'asthmes

Comme dit précédemment, la moitié des asthmes sont des asthmes de type allergiques. Ils se développent chez des patients atopiques ayant des prédispositions génétiques à synthétiser des immunoglobulines E. Les allergènes concernés sont la poussière, les animaux à fourrure, les pollens et les moisissures. On compte également dans ces asthmes allergiques les asthmes professionnels où les personnes développent un asthme sur leur lieu de travail. Cela représente 15% des asthmes. Les produits responsables de ces types d'asthmes peuvent être la farine (asthme du boulanger), le latex, certains produits chimiques, ...

L'autre moitié des asthmes possède une origine non allergénique dans laquelle les immunoglobulines E ne sont pas mises en évidence :

- Il peut s'agir d'interaction médicamenteuse (Aspirine + anti-inflammatoire non stéroïdien).
- D'asthme pré- et péri-menstruel : on sait que la grossesse est une période d'instabilité de l'asthme. Il a été démontré dans plusieurs études que les variations hormonales pouvaient avoir une influence dans l'asthme. Les estrogènes, par exemple, peuvent jouer sur la prolifération cellulaire des muscles lisses des bronches. Ces fluctuations hormonales seraient mis en cause non seulement au niveau des muscles lisses mais aussi sur les récepteurs bêta-adrénergiques. Elles seraient ainsi responsables de l'inflammation, modifieraient l'hyperréactivité bronchique et la rétention hydrique intracellulaire. SAPALDIA 2 (Etude de cohorte suisse sur la pollution de l'air et les maladies pulmonaires et cardio-vasculaires de l'adulte) a montré qu'il existe une variation de l'hyperréactivité bronchique en période pré-menstruelle, renforçant l'hypothèse de l'influence hormonale sur la sensibilité des bronches et sur la modulation de leur réactivité. L'asthme pré-menstruel est assez mal connu. De plus, les femmes qui y sont sujettes n'en parlent pas. Il semble que les patientes ayant une diminution du Débit Expiratoire de Pointe et un taux élevé de leucotriènes C4 en période pré-menstruelle voient leurs symptômes améliorés par la prise d'antileucotriènes. En

revanche, des recherches ont montrées que la contraception orale, qui supprime la phase lutéale des menstruations, provoque une atténuation des changements des DEP et de l'hyperréactivité bronchique durant cette période.

- De l'exercice physique.
- Ou encore de l'air froid.

L'asthme est différent s'il se présente chez l'enfant ou l'adulte :

- Chez les enfants, on aura une large proportion d'asthmes allergiques tels les asthmes à éosinophiles, répondant au traitement par corticoïdes.
- Chez l'adultes, la répartition n'est pas la même.

L'asthme allergique est bien présent mais la majorité sera d'origine non-allergique. On note la présence d'asthmes professionnels. En effet, la personne va rencontrer l'allergène pour la première fois sur son lieu de travail. Il y a aussi les asthmes péri-menstruels et déclenchés par aspirine et AINS.

2.2.1.2. Classification (diagnostic avant le traitement)

Afin de diagnostiquer l'asthme et sa gravité, on utilise différents facteurs comme la fréquence des crises, le moment où elles se manifestent, et le Volume Expiratoire Maximum par Seconde.

Classification (diagnostic avant le traitement)				
	Intermittent	Persistant léger	Persistant modéré	Persistant sévère
Fréquence des crises	< 1x / semaine	< 1x / semaine < 1 x / jour	Quotidiens	Quotidiennes
Crise d'asthme	Brèves	Perturbation activité et sommeil	Perturbation activité et sommeil	Fréquentes
Symptômes nocturnes	≤ 2x / mois	≤ 2 x / mois	> 1x / semaine	Fréquents
VEMS lors des crises	> 80 %	> 80 %	60 – 80 %	≤ 60 %

Tableau 1 : Classification en fonction de la gravité des symptômes

Le VEMS consiste à prendre une grande inspiration forcée. On bloque ensuite la respiration puis on souffle le plus vite possible. On mesure ainsi le volume d'air expiré lors de la première

seconde. Cela donne une indication sur la capacité respiratoire. On a 4 stades, toujours avant la mise en place d'un traitement :

- **Intermittent** : asthme relativement léger, avec moins d'une crise par semaine, brève et se déclarant rarement la nuit, avec un VEMS > à 80%.
- **Persistant léger** : dans l'asthme persistant, un traitement de fond est mis en place.

Il y a plus d'une crise par semaine mais moins d'une par jour, les crises perturbent les activités du patient et son sommeil bien que relativement rare la nuit, avec un VEMS > à 80%.

- **Persistant modéré** : en l'absence de traitements, les crises deviennent quotidiennes, perturbant les activités dans la journée et le sommeil. Les symptômes nocturnes reviennent environ une fois par semaine, le VEMS étant entre 60 et 80%.
- **Persistant sévère** : perturbation sont encore plus importante que précédemment.

Cette classification permet la mise en place du traitement approprié.

2.2.1.3. Niveaux de contrôle de l'asthme

Il existe plusieurs niveaux de contrôle de l'asthme. Il peut être contrôlé avec des crises brèves inférieures à deux par semaine, sans incidence en journée, absentes la nuit, et qui ne nécessitent qu'une bouffée de bronchodilatateur. Quand l'asthme est partiellement contrôlé, un des paramètres utilisés est défaillant, lorsque surviennent plus de deux crises par semaine ou qu'au moins une crise est importante, altérant les activités du patient, ou que la crise a lieu durant la nuit, ou qu'elle nécessite un traitement particulier, ou que le VEMS passe en dessous de 80%. Enfin si la crise est non contrôlée, c'est qu'il existe trois paramètres défaillants parmi ceux vus précédemment. Le niveau de contrôle donne des prédictions sur la recrudescence des crises permettant de confirmer que le traitement n'est pas efficace ou mal suivi et qu'il faudra songer à une réévaluation de celui-ci.

Niveaux de contrôle de l'asthme			
	Contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Crise en journée	< 2x / semaine	> 2x / semaine	Au moins 3 éléments de l'asthme partiellement contrôlé
Limitation dans les activités	Aucune	Au moins une	
Symptômes nocturnes	Aucun	Au moins une fois	
Nécessité d'un traitement de crise	Non	Au moins une fois	
VEMS lors des crises	Non	Au moins une fois	

- Prédiction des crises
- Réévaluation du traitement

Tableau 2 : Niveau de contrôle de l'asthme dans la prise en charge



Le Test de Contrôle de l'Asthme (ACT™)
Pour connaître votre niveau de contrôle de l'asthme

1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il empêché(e) de faire vos activités ou travail, à l'école/université ou chez vous ?

Tout le temps | Le plus part du temps | Souvent | Parfois | Jamais | Score

2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essouffé(e) ?

Aucun d'un fois par jour | 1 fois par jour | 2 à 4 fois par semaine | 1 ou 2 fois par semaine | Jamais | Score

3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (surtout dans la poitrine, toux, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

4 ou 5 fois ou plus par semaine | 2 à 3 fois par semaine | 1 fois par semaine | Juste 1 ou 2 fois | Jamais | Score

4. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur/salino-sécateur du secours ?

3 fois par jour ou plus | 1 ou 2 fois par jour | 2 ou 3 fois par semaine | 1 fois par semaine ou moins | Jamais | Score

5. Comment évaluez-vous votre maîtrise de l'asthme au cours des 4 dernières semaines ?

Pas maîtrisé de tout | Très peu maîtrisé | Un peu maîtrisé | Bien maîtrisé | Totalemnt maîtrisé | Score

Questionnaire ACT

Score /25 :

25 : contrôle satisfaisant

20 << 25 : bien contrôlé

< 20 : insuffisamment contrôlé

Figure 7 : Questionnaire ACT

Un autre outil utile à l'évaluation du contrôle de l'asthme est le questionnaire ACT (Test de Contrôle de l'Asthme). Il est composé de cinq questions notées sur cinq. On a donc un score sur vingt-cinq avec plusieurs mentions. Pour un score de vingt-cinq, le contrôle est satisfaisant. Entre vingt et vingt-cinq, il est dit bien contrôlé donc on ne modifie pas le traitement. En dessous de vingt, le contrôle de l'asthme est jugé insuffisamment : il faut encourager la personne à prendre rendez-vous avec son médecin pour voir s'il est nécessaire de faire une réévaluation du traitement.

1 As-tu beaucoup d'asthme aujourd'hui ?


0
Oui, beaucoup


1
Oui, assez bien


2
Oui, un peu


3
Non, pas du tout

Score

2 Est-ce que ton asthme t'embête quand tu cours, quand tu fais de la gymnastique ou quand tu fais du sport ?


0
Oui, c'est très embêtant, je ne peux pas faire ce que je veux


1
Oui, c'est embêtant et cela m'ennuie


2
Oui, c'est un peu embêtant, mais ça va


3
Non, ce n'est pas embêtant

Score

3 Est-ce que tu tousses à cause de ton asthme ?


0
Oui, tout le temps


1
Oui, presque tout le temps


2
Oui, parfois


3
Non, jamais

Score

4 Est-ce que tu te réveilles pendant la nuit à cause de ton asthme ?


0
Oui, tout le temps


1
Oui, presque tout le temps


2
Oui, parfois


3
Non, jamais

Score

Figure 8 : Adaptation du test ACT pour l'enfant

38

2.2.1.4. *Physiopathologie de l'asthme*

Dans l'asthme allergique, on a un premier contact avec allergène qui est reconnu par des cellules présentatrices d'antigènes. Dans le cas des voies aériennes, ce seront des cellules dendritiques. Ces cellules présentent l'allergène aux lymphocytes chez les personnes atopiques qui favorisent la production d'Immunoglobulines E possédant une population particulière de lymphocyte T, les LTh2. L'asthme allergique est donc considéré comme une maladie impliquant les Th2 puisque des niveaux élevés d'éosinophiles, de Th2 et des cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) sont souvent enregistrés [62]. Cependant, différents modèles inflammatoires des voies respiratoires sont observés au niveau des poumons chez les personnes souffrant d'asthme. Plusieurs sous-groupes d'asthmes ont été identifiés en fonction de différents profils inflammatoires, y compris l'asthme éosinophile, l'asthme neutrophile et l'asthme mixte (neutrophilique / éosinophile) [63], [64]. Les asthmatiques présentant des phénotypes inflammatoires mixtes comprenant à la fois des éosinophiles et des neutrophiles ont la fonction pulmonaire la plus basse et un contrôle de l'asthme très insuffisant [64] [65].

L'inflammation neutrophile est une caractéristique des réponses Th17 [66]. L'importance des cellules Th17 et de leurs cytokines IL-17A et IL-17F, qui existent comme homo et hétérodimères, était d'abord démontré dans les maladies auto-immunes comme l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), un modèle animal de sclérose en plaques utilisé en laboratoire. [67]. Des preuves croissantes suggèrent un rôle pour les cellules Th17 dans l'asthme [67] [68]. L'immunohistochimie sur les biopsies bronchiques des patients atteints d'un asthme léger, modéré ou sévère (critères ATS) démontrent une augmentation marquée du nombre de cellules positives à IL-17A et IL-17F dans les asthmes sévères par rapport aux asthmes légers [65].

L'association cellule dendritique-LTh2 active le LTh2 qui va libérer des cytokines inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-13). Ces cytokines vont stimuler des Lymphocyte B qui vont essentiellement synthétiser des Immunoglobulines E. Ces Immunoglobulines E vont aller se fixer sur les mastocytes au niveau de leurs récepteurs aux Immunoglobulines E. Cette première phase est appelée phase de sensibilisation et c'est une phase asymptomatique. A partir du second contact avec l'allergène au niveau des voies aériennes, les crises sont susceptibles de se déclencher. Il y a une prise en charge directe

* par les Immunoglobulines E synthétisées contre cet allergène. L'Immunoglobuline E avec l'allergène fixé va activer les mastocytes, ces derniers ont dans leur cytoplasme des granules contenant de nombreux médiateurs inflammatoires. On a donc une libération de facteurs bronchoconstricteurs et inflammatoires.

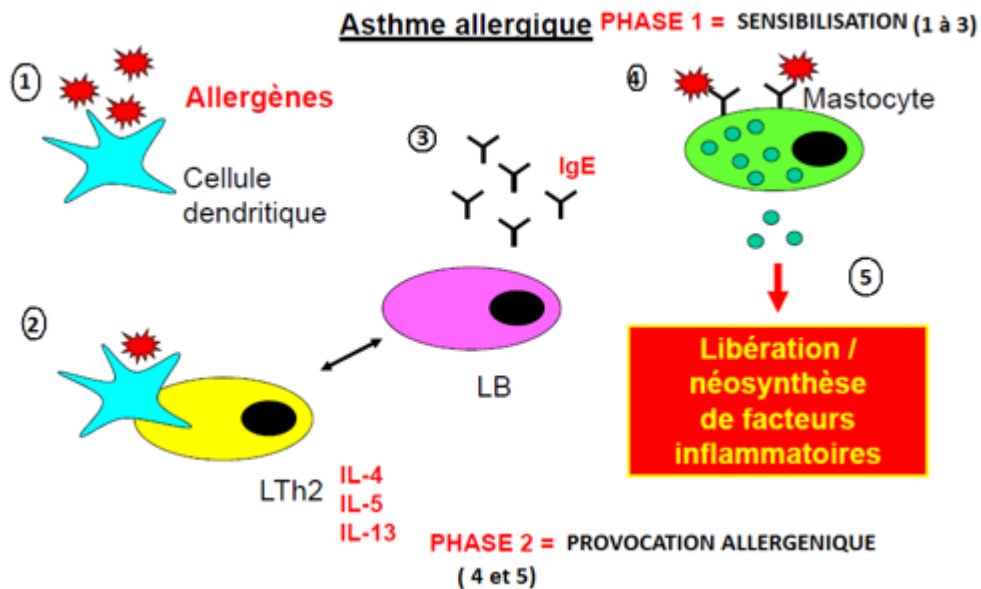


Figure 9 : Schéma de la physiopathologie de l'asthme

Il existe plusieurs types de réactions allergiques. Elle peut être immédiate, dans les minutes qui suivent le contact avec l'allergène, et consiste en la libération des substances contenues dans les granules des mastocytes dans les voies aériennes. Les granules de mastocytes contiennent de l'histamine, des leucotriènes et des prostaglandines participant au déclenchement de la crise d'asthme par bronchoconstriction.

Si la réaction est retardée, les symptômes se manifestant quelques heures après contact avec l'allergène, le temps que d'autres cellules arrivent sur le site de l'inflammation pour produire à leur tour leurs facteurs pro-inflammatoires. On a à nouveau des leucotriènes, des histamines et aussi des cytokines. Ce sont essentiellement des éosinophiles. La libération de ces substances participe à la mise en place d'une réaction inflammatoire chronique. L'histamine et son pouvoir vasodilatatoire va entraîner une perméabilité vasculaire importante et une fuite de liquide dans la paroi des voies aériennes. Ceci aboutit à la formation d'œdèmes associés à une vasoconstriction (leucotriènes). Enfin dans les réactions dites chronique, se manifestant plusieurs mois après contact avec l'allergène, la présence de cellules inflammatoires, cytokines et de facteurs de croissances est constante. Cela a pour conséquence l'altération même de la structure des bronches entraînant un remodelage bronchique, en grande partie irréversible.

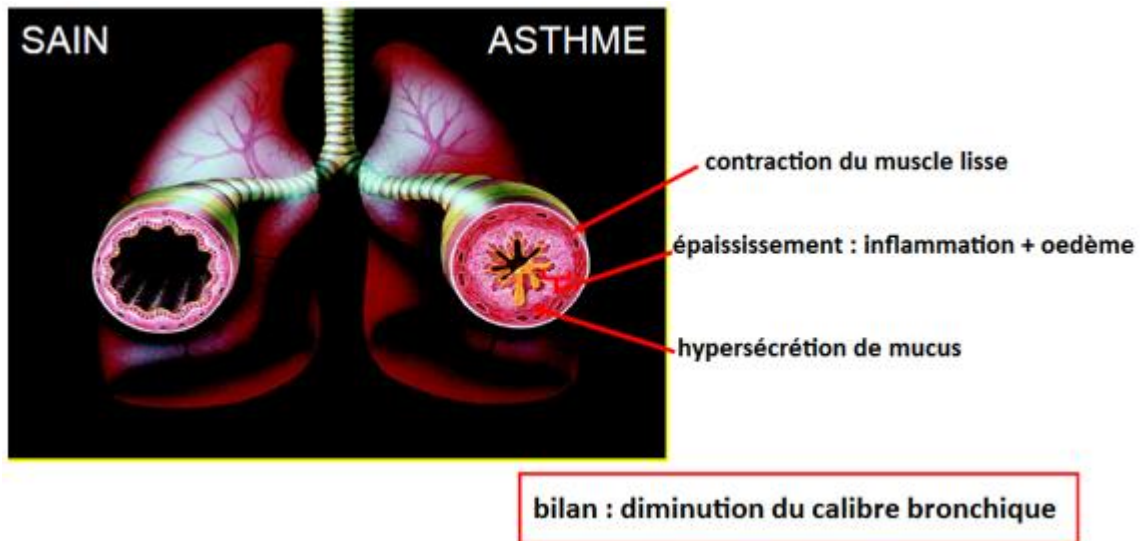


Figure 10 : Modification des voies aériennes chez un patient asthmatique en crise

Ainsi, la lumière des bronches est fortement réduite dans le cas de crise immédiate ou retardée. La diminution de la lumière est associée à différents phénomènes, telle la contraction du muscle lisse lui-même. Il y a également un épaississement de la paroi des bronches par l'inflammation et l'œdème ou encore une hypersécrétion de mucus dans le peu de lumière restant. Cet ensemble contribue donc à réduire le calibre bronchique. Les bronchodilatateurs permettent une diminution de l'épaississement de la paroi.

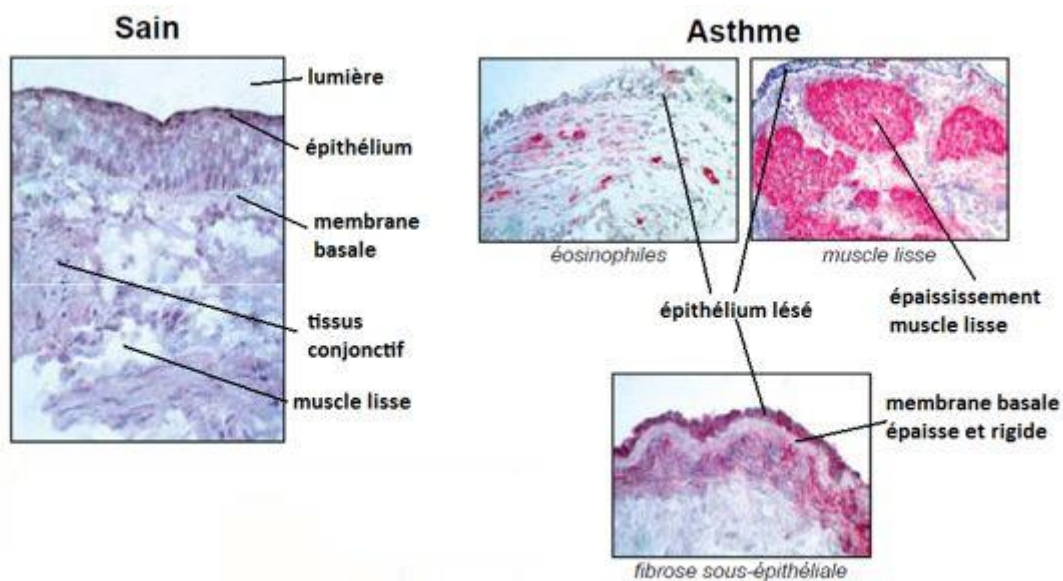


Figure 11 : Modification des voies aériennes chez un patient asthmatique en crise

En cas de remodelage bronchique et donc de réactions chroniques, des modifications structurales sont visibles :

- Infiltrat inflammatoire persistant et important : même en dehors des crises, on a une présence de cellules inflammatoires infiltrées (Cellules éosinophiles) ;
- Épaississement important du muscle lisse sous l'épithélium : donc contraction plus importante ;
- Fibrose sous-épithéliale : membrane basale épaisse et rigide.

2.2.1.5. *Rôle des particules diesel*

L'association entre la pollution atmosphérique, y compris les émissions de trafic, et le risque accru de ces maladies respiratoires sont maintenant largement acceptées et peuvent contribuer à l'augmentation spectaculaire de l'incidence de l'asthme dans les pays industrialisés [69] [70]. Récemment, il a été montré que les particules induisent l'IL-17A dans les poumons des souris exposées [71] [72], obligeant ainsi l'étude du rôle des particules d'échappement diesel (DEP), sur les réponses Th17 dans l'asthme allergique. Des particules DEP fines et ultra-fines (diamètre <2,5 µm) peuvent atteindre les petites voies respiratoires, y compris les régions alvéolaires échangeuses de gaz du poumon exacerbant les symptômes de l'asthme [73] [74]. L'inflammation bronchique et la résistance des voies aériennes sont augmentées chez les sujets sains normaux après exposition aux DEP. Même l'exposition à court terme dans les rues avec un fort trafic diesel réduit les fonctions respiratoires chez les asthmatiques légers à modérés par rapport aux sujets qui ont marché pour un temps similaire dans une zone non exposée à la circulation [75]. Cependant, les mécanismes par lesquels les DEP contribuent aux exacerbations de l'asthme restent mal compris. Des études expérimentales chez la souris et les rats ont montré que l'exposition aux DEP peut exacerber la réponse allergique des voies respiratoires, y compris l'IgE spécifique des allergènes, l'éosinophilie et le DHA [76]. L'effet adjuvant de DEP a été attribué à sa capacité à servir de support d'allergène. En effet, les DEP provenant de différentes sources génèrent des réponses immunitaires distinctes in vivo [77]. La coexposition à l'allergène et aux DEP est connue pour augmenter les taux d'IgE spécifiques des allergènes chez l'homme et chez la souris [74] [76]. La coexposition a également permis de mettre en évidence une amélioration de la libération locale et systémique de cytokines Th2 par rapport aux allergènes seuls [74] [76] [77]. Cependant, on sait peu de choses sur les effets de l'exposition aux DEP sur la réponse des Th17 dans le contexte de l'asthme allergique.

Cependant des études récentes ont démontré que l'exposition des souris aux DEP induit une accumulation des cellules Treg et Th17 dans leurs poumons. La co-exposition aux DEP et à un allergène commun (acariens domestiques) provoque une réponse mixte Th2 / Th17 et une augmentation de la gravité de l'asthme caractérisée par plus inflammation sévère, une production de mucus et AHR. Le blocage de l'IL-17A avec un anticorps neutralisant a permis l'amélioration de l'AHR induit par DEP en soutenant le rôle des cellules Th17 dans l'exacerbation sévère de l'asthme, lors de

l'exposition aux DEP. Chez les enfants présentant un asthme allergique, l'exposition aux DEP est associée à des symptômes d'asthme plus fréquents et des niveaux élevés d'IL-17A sérique.

2.2.1.6. *Recueil de données*

La plupart des études concernant la pathologie asthmatique ont été réalisées chez l'enfant asthmatique. Ces études mettent en évidence, à l'aide de données statistiques, l'association entre l'augmentation du taux journalier de polluants et le risque d'exacerbations évalué le plus souvent par le passage de l'enfant au service d'accueil des urgences. Tous les polluants sont associés au risque mais les plus considérées sont les particules en suspension. L'augmentation du risque est souvent décalée de 24 heures par rapport au moment où le taux de polluant commence à s'élever. En termes d'ordre de grandeur, le risque d'exacerbation augmente de 2 à 6 % quand le taux de polluants s'élève de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'air.

En 1998, une étude conduite à l'hôpital Bichat [78] avait montré que les enfants souffrant d'asthme persistant qui ne suivaient pas un traitement anti-asthmatique de fond étaient plus sensibles aux fluctuations des taux de polluants que les enfants traités. Ainsi, cela démontrait que le traitement de fond supprimait les effets néfastes de l'exposition aux polluants. Une autre étude [79] a permis d'évaluer la fonction respiratoire d'asthmatiques lors d'une marche de deux heures à Londres, en zone polluée par des émanations diesel ou en zone verte et d'observer une diminution des valeurs spirométriques de l'ordre de 6 %, chute plus marquée chez les patients ayant un asthme « modéré » par rapport à ceux atteints d'asthme « léger ».

2.2.2. BPCO

Définition et épidémiologie

La BPCO est une maladie inflammatoire bronchique chronique provoquée par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. L'inflammation du tissu bronchique provoque une perte d'élasticité des alvéoles pulmonaires, qui se déforment pour finalement être détruites. On appelle cela l'emphysème, ou l'épaississement de la paroi des bronches et des bronchioles, ainsi que l'hypersécrétion de mucus qui impacte de façon irréversible le calibre et l'encombrement des voies respiratoires. Les premières manifestations de la maladie sont discrètes pour la plupart du temps. Les malades banalisent souvent des symptômes comme la toux et les expectorations, ainsi que leur entourage ou les professionnels de santé. Progressivement, l'essoufflement apparaît progressivement et n'alerte pas les patients qui l'attribuent à d'autres facteurs ou qui adaptent leurs activités pour ne pas le percevoir. La BPCO débute donc de façon silencieuse, puis s'installe sournoisement entravant lentement mais sûrement les activités du quotidien. Cela marque le début

du cercle vicieux du handicap. Au total, 17 500 français meurent chaque année de la BPCO, un chiffre équivalent aux nombres de patients qui décèdent du cancer du côlon. Elle représente à elle seule 3% des décès. 30% des malades n'acceptent pas le diagnostic et attribuent leur essoufflement au tabac ou à un manque de sport.

Les variations des taux de polluants atmosphériques influencent les la survenue des symptômes de la BPCO, le taux de passage aux urgences et les hospitalisations pour exacerbations. Toutefois, une analyse récente [80] estime que ce facteur de risque intervient dans seulement 1% des hospitalisations pour exacerbation de BPCO en Chine et dans les pays de la communauté européenne et 2% aux États-Unis. Dans ces études, on prend en compte les variations de température. Dans une autre étude [81], le taux d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO n'est pas statistiquement lié aux fluctuations des taux de polluants, si l'on prend en compte les variations de températures au jour le jour.

Symptômes et diagnostic

Les signes cliniques observés dans la BPCO ne sont pas non spécifiques : toux chronique, expectorations, dyspnée. Ils sont souvent sous-estimés par les patients, apparaissent progressivement, et s'aggravent avec le temps en augmentant l'essoufflement des patients. L'activité physique décroît et certaines activités quotidiennes deviennent de plus en plus difficiles à réaliser. Cette dégradation progressive est ponctuée d'exacerbations, pouvant nécessiter de consultations ou d'hospitalisations.

Face à des symptômes persistants de ce type, chez un sujet fumeur ou une personne exposée à un facteur favorisant, une spirométrie est nécessaire. Elle représente le seul moyen de diagnostiquer une obstruction bronchique. Il s'agit d'un test mesurant les volumes pulmonaires et les débits bronchiques du patient en réalisant des manœuvres respiratoires dont certaines sont forcées, surtout lors de l'expiration, à travers un embout buccal relié à un spiromètre. Plus les voies aériennes sont obstruées, plus le volume d'air expiré est faible. La mesure du volume maximal expiratoire en une seconde (VEMS) est un indicateur important de la sévérité de l'obstruction bronchique. Si le VEMS rapporté à la capacité vitale du patient (son plus grand volume pulmonaire mobilisable) est diminué malgré l'inhalation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action, la maladie est confirmée.

Le résultat du VEMS post-bronchodilatateur permet un classement de la maladie en fonction du degré de sévérité de l'obstruction bronchique :

- Stade I : léger, VEMS supérieur ou égal à 80%

- Stade II : modéré, VEMS compris entre 50 et 80%
- Stade III : sévère, VEMS compris entre 30 et 50%
- Stade IV : très sévère, VEMS inférieur à 30%

D'autres classifications sont apparues au cours des dernières années, tenant compte de la dyspnée d'effort, du nombre d'exacerbations, ou d'un index composite prenant en compte, en plus de l'obstruction et la dyspnée, des paramètres nutritionnels et la tolérance à l'exercice.

Traitement

La BPCO est une maladie irréversible, mais sa prise en charge ralentit son évolution et peut même endiguer certains symptômes. Cette prise en charge passe par plusieurs étapes, incluant l'arrêt du tabac, l'instauration d'un traitement médicamenteux, une réhabilitation respiratoire et de l'exercice physique. Après un diagnostic de BPCO, la première mesure consiste à arrêter de fumer et à éviter l'exposition aux substances favorisant la maladie, telles les particules diesel.

La prise en charge médicamenteuse repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs de courte ou de longue durée d'action, permettant de dilater les voies respiratoires et d'améliorer le débit d'air. L'association avec des corticoïdes pour réduire l'inflammation locale en cas d'exacerbations répétées et de symptômes importants peut être utilisée. Dans les cas les plus sévères, une oxygénothérapie de longue durée est nécessaire. Elle doit être administrée durant une quinzaine d'heures journalière pour améliorer la survie. L'amélioration des capacités respiratoires est utile pour tous les patients présentant une intolérance à l'effort et des limitations dans leurs activités quotidiennes dès le second stade de sévérité de la maladie. Elle se base sur une approche multidisciplinaire, et consiste en la pratique d'exercice musculaire permettant un gain d'endurance et le renforcement des muscles périphériques, l'éducation thérapeutique (sevrage tabagique, observance, bonne utilisation des traitements inhalés, équilibre nutritionnel, gestions des exacerbations...) et kinésithérapie respiratoire. La vaccination antigrippale est recommandée chaque année pour les patients atteints de BPCO. Une vaccination antipneumococcique est également conseillée aux patients en insuffisance respiratoire chronique tous les 5 ans.

Recherches et compréhension de la BPCO

Mieux comprendre les facteurs de risque et les mécanismes en jeu

Le tabac est le facteur prédominant dans 80% des cas de BPCO. D'autres facteurs de risque existent, comme la pollution intérieure et extérieure, avec entre autres les particules de type diesel. Ces polluants induisent des lésions et une inflammation au niveau des bronches et du tissu pulmonaire différente de celle observée en cas d'asthme et faisant appel à des mécanismes distincts. Les

recherches pour expliquer ces voies sont la clé qui permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Les études se basent en outre sur la vulnérabilité individuelle à la BPCO : elles comparent, au niveau broncho-pulmonaire, les mécanismes déclencheurs de la BPCO chez les 20% de fumeurs et ceux protégeant les autres 80%. Des cohortes favorisent l'avancée de ces recherches, comme COBRA (Cohorte Obstruction BRonchique et Asthme) qui est dédiée à la recherche de marqueurs prédictifs de l'asthme et de la BPCO.

Liens entre la BPCO et ses comorbidités

Les comorbidités associées à la BPCO ont en commun des mécanismes inflammatoires ou un stress oxydatif. Les chercheurs s'intéressent notamment à l'association entre BPCO, la baisse de l'activité physique et la perte musculaire. En effet, la réduction de l'activité physique est un facteur de mauvais pronostic, pouvant être mis en relation avec le déclin de la fonction pulmonaire, à une inflammation "généralisée" ou à une augmentation du risque d'hospitalisation et de décès.

En plus d'une faiblesse des muscles périphériques, les patients présentent des anomalies musculaires telles l'atrophie ou altération du métabolisme musculaire, notamment au niveau des membres inférieurs. Ces anomalies sont le résultat des effets systémiques de la maladie et accroissent les difficultés à l'effort. Elles sont particulièrement importantes chez les patients les plus résistants à l'effort et sont associées à un risque accru de mortalité précoce. Un groupe de travail dédié au sein de l'*European Respiratory Society* (ERS) a lancé une analyse sur les moyens d'améliorer la fonction physique de ces patients.

Prévention et thérapie des maladies respiratoires

La prévention, la prise en charge des maladies respiratoires et la promotion de la santé respiratoire nécessitent une compréhension des interactions entre les polluants de l'environnement et la population. Une prévention efficace peut être basée sur la suppression des sources, la réduction des émissions ainsi que la ventilation à l'intérieur des locaux. L'effet de la réduction de la pollution atmosphérique sur l'impact sanitaire a été démontré dans plusieurs situations de vie réelle. La diminution de la teneur en particule diesel a été mise en relation avec une amélioration des symptômes chez les enfants [82]. Autre exemple, la fermeture du centre ville à la circulation automobile lors des jeux olympiques d'Atlanta a conduit à une réduction des concentrations d'ozone et du recours aux soins pour asthme [83]. Plus récemment, en France l'étude APHEKOM conduite dans 9 villes françaises a estimé les bénéfices sanitaires et économiques potentiels associés à une amélioration de la qualité de l'air. L'espérance de vie à 30 ans pourrait augmenter de 3,6 à 7,5 mois

selon la ville, afin d'éviter près de 3 000 décès par an, si les concentrations moyennes annuelles de PM_{2,5} respectaient la valeur guide de l'OMS, c'est-à-dire 10 µg/m³.

L'analyse des symptômes et de la biologie des patients permet aux chercheurs de découvrir des spécificités dans la BPCO. Ainsi, on ne parlera bientôt plus de la BPCO en elle-même, mais des différents sous-types de BPCO. Des biomarqueurs spécifiques des sous-types de BPCO sont pour cela recherchés dans des cohortes. Cette "classification" permettrait de proposer des traitements plus personnalisés. De récents travaux ont par exemple montré que la persistance de l'inflammation systémique n'est pas une constante de la maladie : environ 30% des patients dont l'état de santé est stable ne présentent pas d'inflammation systémique, environ 50% des patients ont une inflammation systémique intermittente et environ 16% des patients présentent une inflammation systémique persistante. Cette dernière est un facteur de mauvais pronostic qui accroît le risque de comorbidités, notamment cardiovasculaires.

A l'officine, pour chaque délivrance de médicament à inhaler, le pharmacien d'officine s'assure de la bonne compréhension des techniques d'administration et de la bonne utilisation de l'inhalateur. Les laboratoires commercialisant les médicaments avec inhalateurs mettent à disposition sur demande des officinaux, des dispositifs placebo afin d'illustrer concrètement le mode d'emploi des différents systèmes. La manipulation de l'appareil devant le patient est primordiale afin de s'assurer de sa bonne compréhension et de détecter un éventuel mauvais usage du médicament. La triade expirer-inspirer-apnée de 5 secondes minimum doit être effectuée systématiquement pour chaque bouffée prescrite.

Le rôle du pharmacien dans l'accompagnement de la BPCO évolue en même temps que celui des traitements. Auparavant, la prise en charge de la BPCO se faisait en fonction de la sévérité de l'obstruction bronchique, selon les précédentes recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). En décembre 2016, la SPLF a actualisé ses recommandations en prenant en compte l'ensemble des études publiées depuis 2009 et en intégrant toutes les nouvelles molécules disponibles en France ou sur le point de le devenir. Ces nouvelles propositions sont innovantes tant sur le choix des stratégies de traitement que sur le traitement pharmacologique en lui-même.

Les recommandations les plus récentes suggèrent que l'évaluation de la BPCO se fasse par la mesure du VEMS (Volume Expiratoire Maximal en une Seconde) affinée par la prise en compte des symptômes du patient, de l'évolution de sa dyspnée et du risque d'exacerbation.

Un algorithme décisionnel progressif est également proposé. Il consiste en une escalade thérapeutique : dans un premier temps, une monothérapie : dans un premier temps, une monothérapie est privilégiée puis une bithérapie et, enfin, une triple thérapie si le contrôle des

symptômes n'est pas suffisant. Ce changement de concept thérapeutique est aussi accompagné d'une évolution dans le choix des médicaments.

2.3. Pathologies cardiovasculaires

2.3.1. Historique

La survenue de syndromes coronariens, qui se traduisent par des douleurs thoraciques, des infarctus du myocarde et des insuffisances cardiaques congestives, est liée au taux d'oxydes d'azote et de particules fines. Sur le plan vasculaire, le risque d'accident vasculaire cérébral augmente lors de forte pollution avec un surcroît des admissions hospitalières pour ce motif.

Une méta-analyse récente a conclu que l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral est d'environ 1 % pour une élévation du taux de PM_{10} ou de $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$ [84]. L'association avec le risque de phlébite et embolie pulmonaire, plus récemment suggéré, reste encore controversée.

Selon l'OMS, plus d'un million de décès dans le monde entier peuvent être attribués aux effets de la pollution atmosphérique. L'ampleur de ce chiffre peut paraître importante ; pourtant, la pollution atmosphérique a longtemps été reconnue comme nuisible pour la santé. Les épisodes de pollution atmosphérique, tels que le « grand smog de Londres » en 1952 [85], entraînent un grand nombre de décès dus à des maladies cardiorespiratoires, conduisant la communauté scientifique, les politiciens et le grand public à considérer la nécessité d'améliorer la qualité de l'air. Jusqu'à il y a deux décennies, l'attention était largement axée sur les effets respiratoires de la pollution atmosphérique, où il existe un lien clair entre les épisodes de pollution atmosphérique élevée et une aggravation des conditions allergiques et inflammatoires du poumon, comme l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique. Des preuves plus récentes démontrent des associations claires entre la pollution atmosphérique et les maladies cardiovasculaires et, en raison de la forte prévalence des maladies cardiovasculaires dans le monde occidental, les effets cardiovasculaires de la pollution atmosphérique sont probablement supérieurs à ceux attribués aux conséquences pulmonaires. Il existe maintenant une foule de preuves qui lient l'exposition à la pollution atmosphérique urbaine, en particulier les particules particulaires en suspension dans l'air, aux effets néfastes sur le système cardiovasculaire, mais les mécanismes sous-jacents à ces effets restent explicitement expliqués de façon incomplète. Le stress oxydatif local et systémique est apparu comme le lien probable entre l'exposition pulmonaire et les effets systémiques, y compris le système cardiovasculaire [86].

2.3.2. Le stress oxydatif

Le diesel est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires, bien que les mécanismes d'aggravation demeurent mal définis. Les effets

pulmonaires et cardiovasculaires du diesel inhalés sont liés par un ensemble de réactions biochimiques que l'on nomme « stress oxydatif ».

Le stress oxydatif est la génération d'espèces réactives d'oxygène (ROS) au-dessus de ce que les défenses du corps peuvent neutraliser. Les radicaux libres dérivés de l'oxygène tels que les radicaux libres de superoxyde (O_2^-) et d'hydroxyle, ainsi que d'autres oxydants, tels que le peroxyde d'hydrogène et le peroxy-nitrite, sont les médiateurs clés qui entraînent le stress oxydatif et nuisent à la fonction cellulaire. La génération de radicaux libres est un sous-produit normal de la respiration cellulaire. La régulation des protéines par la réaction d'oxydoréduction (redox) fait partie intégrante de la fonction cellulaire normale. En revanche, l'épuisement des antioxydants peut entraîner une accumulation de radicaux libres contribuant ainsi à la naissance de pathologies. Le système vasculaire est particulièrement touché par ce processus. L'athérogenèse implique la formation de plaques au niveau de la surface interne des artères, entraînée par l'accumulation de lipides oxydés sur l'intima et une réponse inflammatoire consécutive [87, 88]. Les radicaux libres d'oxygène contribuent à ce processus en activant les cellules inflammatoires et les lipides circulants oxydants, en favorisant leur accumulation. Cependant, les effets vasculaires du stress oxydatif sont perpétués par la réaction de l'oxygène avec un médiateur dérivé de l'endothélium, l'oxyde nitrique (NO), ce qui conduit à la génération du peroxy-nitrite, médiateur préjudiciable. Le peroxy-nitrite est une espèce nitrante, oxydante et un vasoconstricteur faible. En revanche son rôle limite plus particulièrement les nombreuses actions bénéfiques du NO, telles que la vasodilatation, l'inhibition de l'activation et l'agrégation plaquettaire, la régulation des cellules inflammatoires et la suppression de la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses. En effet, le dysfonctionnement endothélial vasculaire peut être détecté avant le développement de l'athérosclérose chez les patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Le dysfonctionnement endothélial est ainsi reconnu comme l'un des premiers signes de l'athérosclérose [89].

2.3.3. Actions de la pollution de l'air sur le système cardiovasculaire

L'exposition contrôlée aux PM chez l'homme ont démontré des changements importants dans l'hémodynamique artérielle. L'exposition aux particules diesel d'échappement (DEP) entraîne une vasoconstriction aiguë de l'artère brachiale chez les volontaires sains et les patients atteints de syndrome métabolique [90] [91], ainsi qu'une augmentation immédiate et transitoire de la rigidité artérielle centrale, compatible avec l'augmentation du tonus artériel [92]. En conséquence, il y a une faible augmentation de la tension artérielle diastolique et moyenne [93] [94]. La variabilité du rythme cardiaque est également utilisée pour explorer l'action des particules inhalées sur ces voies. L'exposition aux particules est généralement associée à une réduction de la HRV, suggérant que l'activité autonome est modifiée par l'exposition [95].

Lors de l'exercice chez les hommes atteints de maladie coronarienne, l'électrocardiographie révèle une exacerbation de l'ischémie myocardique [96] durant l'exposition à l'échappement diesel. Ces résultats montrent une association entre le risque de dépression du segment ST de l'ECG et l'exposition croissante aux particules diesel ambiantes [97]. Les expositions contrôlées pour diluer les gaz d'échappement diesel démontrent une dysfonction vasculaire vasomotrice due au dysfonctionnement endothélial. Ces effets ne surviennent pas immédiatement après l'exposition mais apparaissent dès la deuxième heure suivant l'exposition et jusqu'à 24 h [98] [99]. Ils sont en grande partie médiés par la phase particulaire de l'inhalation de polluants [100]. Les événements cardiovasculaires cliniques aigus sont issus principalement de la thrombose artérielle, ayant pour complication la rupture de la plaque athéromateuse.

En plus des altérations de l'hémodynamique et de la fonction endothéliale vasculaire qui peuvent induire l'instabilité et la rupture de la plaque, l'exposition aux particules diesel démontre une augmentation de la formation de thrombus sur les sites de lésion artérielle [101]. Cette augmentation de la thrombogenèse est associée à une augmentation de l'activation des plaquettes. La capacité de l'endothélium à libérer l'activateur de plasminogène tissulaire est également altérée suite à une exposition à l'échappement diesel dilué [102]. Une grande partie de cette preuve provient de modèles animaux d'athérosclérose, bien que les études d'observation chez l'homme aient attesté que ceux qui vivent près d'une route majeure ont des scores accrus de calcium au niveau de l'artère coronaire [103].

L'exposition résidentielle aux PM est associée à une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média carotidienne [104] [105] et une progression accélérée de l'athérome [106] (figure 12). Bien que ces observations puissent aider à expliquer ces événements cardiovasculaires chez les personnes exposées à des niveaux élevés de PM, le mécanisme fondamental qui les relie reste mal compris.

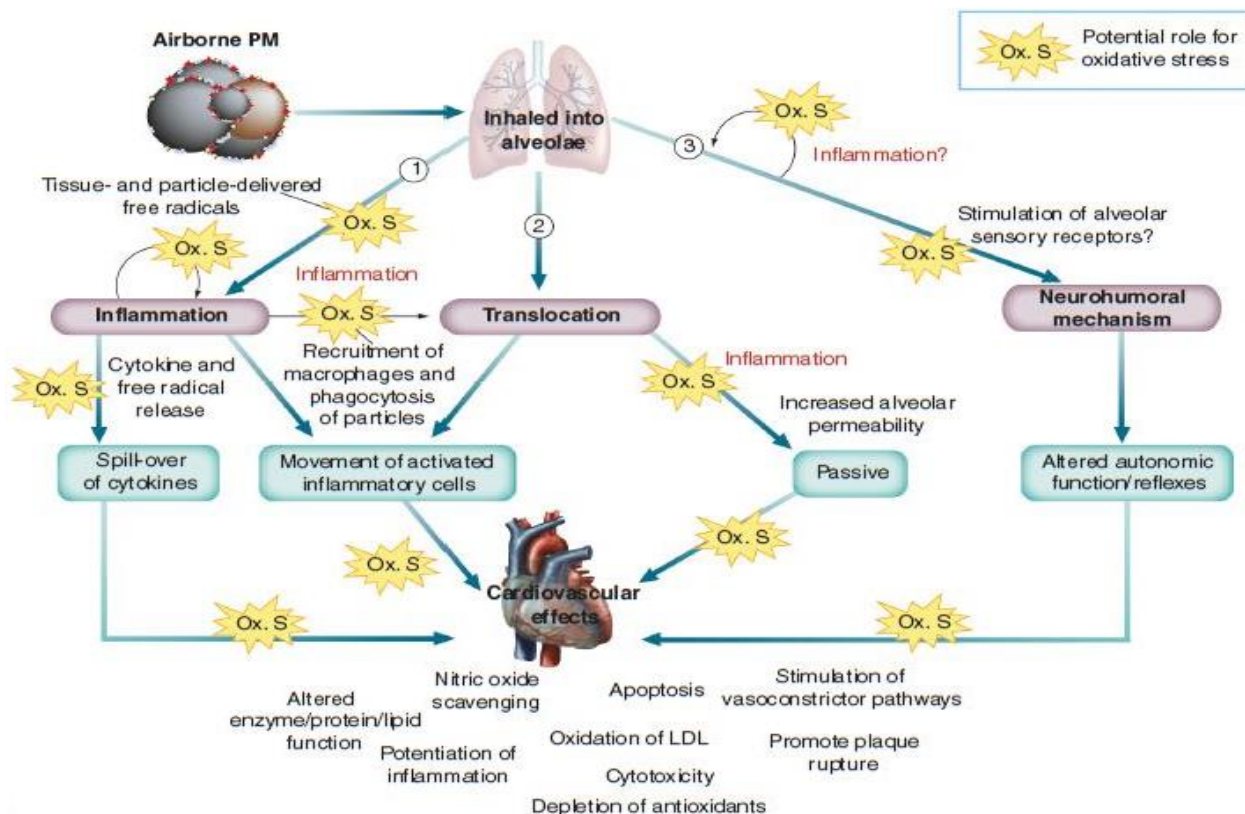


Figure 12 : Hypothèse du transfert des particules inhalées entre les poumons et le sang.

- 1) Les particules induisent une réponse inflammatoire au niveau des poumons, menant à un relargage de cytokines et d'autres médiateurs dans la circulation sanguine.
- 2) Les particules ultrafines peuvent être conduites à travers les alvéoles et interagissent avec le système cardiovasculaire. Ce processus peut être soutenu par les cellules inflammatoires.
- 3) Les particules peuvent activer le système nerveux autonome grâce aux récepteurs sensoriels sur la surface alvéolaire [107].

2.3.4. Études d'exposition contrôlées

L'exposition aux gaz d'échappement dilués entraîne une inflammation localisée des voies aériennes, le recrutement de neutrophiles et de lymphocytes dans les voies aériennes et la libération de cytokines. Parallèlement à cet effet inflammatoire, il y a un flux accru de glutathion et d'ascorbate, deux composants clés de la défense antioxydante dans le fluide de la doublure pulmonaire [108] [109]. Les expositions contrôlées démontrent clairement le stress oxydatif dans les poumons et l'attention commence à se concentrer sur les actions cardiovasculaires de ces expositions. À l'aide d'une pléthysmographie d'occlusion veineuse, il est possible d'évaluer la fonction vasomotrice vasculaire, grâce notamment à l'infusion de vasodilatateurs intra-artériels. Elle est altérée après exposition à l'échappement diesel par rapport à de l'air filtré. La vasodilatation en réponse à la perfusion de vasodilatateurs médiés par le NO endothélial et/ou le NO indépendamment de l'endothélium, est atténué. En revanche, la vasodilatation indépendante du NO n'est pas affectée. Kaufman et ses collègues ont évalué l'expression différentielle des gènes dans les monocytes du sang périphérique de 11 sujets exposés à un gaz d'échappement diesel dilué ou à un air filtré. Un certain

nombre de gènes liés aux voies de stress oxydatif ont été étudiés différemment selon l'exposition aux gaz d'échappement diesel ou à l'air filtré [110] :

- Il y a eu une régulation à la hausse du HO-1 et de la peroxiredoxine, enzymes clés toutes deux impliquées dans la réduction des molécules oxydées ;
- Une régulation négative de la glutamate-cystéine ligase, enzyme intervenant dans l'étape de limitation de la vitesse de production du glutathion antioxydant [110].

Une filtration efficace de l'air intérieur, avec une réduction marquée des concentrations de particules intérieures et une amélioration associée de la fonction microvasculaire, semble n'avoir aucune incidence ou changement dans les marqueurs du stress oxydatif systémique (8-isoprostanes, PLAAS ou malonaldehyde) [111] [112]. Une exposition de 2 heures à l'échappement diesel n'a pas été associée à des variations importantes de biomarqueurs tels que l'isoprostane urinaire F2a, le 8-OH-dG urinaire ou l'acide ascorbique plasmatique chez des patients sains ou atteints de syndrome métabolique sans maladie cardiovasculaire [113].

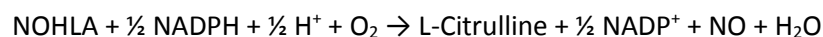
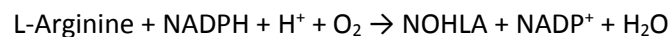
2.3.5. Les particules comme source directe de radicaux libres

Les particules en suspension environnemental génèrent facilement des radicaux libres oxygénés dans des solutions physiologiques. Pour prouver cette hypothèse, les chercheurs ont utilisé une gamme d'analyses, comprenant la réduction du cytochrome c [114], l'oxydation de l'ascorbate [115], la réaction avec des composés fluorescents [116] ou la résonance paramagnétique par électrons [117] [118]. La génération des radicaux O_2 , a été démontrée par la capacité des particules diesel à éliminer à la fois le NO exogène et endogène [119], effet qui pourrait être atténué par l'addition de superoxyde dismutase. Une large gamme de capacité de génération de radicaux libres est observée en fonction de la source de particules [120] [121]. On suppose souvent que les produits chimiques et les métaux adsorbés sur la surface des particules entraînent les effets néfastes de la pollution de l'air. Les produits chimiques organiques et les métaux de transition réactifs peuvent en effet déclencher un cycle redox gratuit. Cependant, il est intéressant de noter que les particules de carbone dites « propres » avec des niveaux nettement inférieurs de produits chimiques ou de métaux de surface peuvent générer des radicaux libres similaires, sinon plus élevés, que ceux des particules urbaines d'une taille similaire [115]. Par conséquent, les composants de la surface peuvent ne pas être en mesure de prédire la toxicité des particules. En plus de la capacité innée des particules diesel à générer des radicaux libres eux-mêmes, dans les systèmes biologiques, elles sont capables d'induire, dans les cellules / tissus, la synthèse de radicaux libres dérivés de la biologie, s'ajoutant à ceux produits directement par les particules. Par conséquent, il existe plusieurs façons de générer des radicaux libres par le biais des particules de type diesel dans les systèmes biologiques.

2.3.6. Stress oxydatif induit par les particules dans les modèles à un organe isolé

La fonction cellulaire est fortement influencée par les cellules environnantes et leur environnement. Ceci est d'autant plus vrai dans le système cardiovasculaire où les cellules endothéliales régulent finement la fonction des cellules sanguines circulantes et des cellules musculaires lisses sous-jacentes. L'utilisation de tissus isolés, mais tout de même fonctionnels, permet d'étudier ces actions paracrines. En utilisant des vaisseaux sanguins isolés dans un bain d'organes, il est possible d'étudier le mécanisme vasculaire des particules en suspension, la contractilité des vaisseaux et la capacité de l'endothélium à influencer le tonus vasculaire. Ces approches ont l'avantage d'étudier la fonction vasculaire en temps réel, ainsi que de fournir des connaissances mécanistes grâce à l'application d'agents pharmacologiques. Cependant, une comparaison avec les données in vivo est nécessaire pour clarifier l'importance de ces voies dans la réponse physiologique globale. Le principal inconvénient est l'administration des particules diesel qui reste non physiologique : directement au vaisseau plutôt que via le poumon. Néanmoins, la similitude entre ces préparations in vitro et les expositions contrôlées chez l'homme est frappante. Ces études in vitro fournissent une preuve de principe selon laquelle les particules ont la capacité de modifier directement la fonction vasculaire si elles se transposent dans la circulation. Par exemple, le traitement direct de l'aorte des rongeurs avec des particules diesel [114,119] ou l'échappement de la moto [122] favorise la vasoconstriction induite par la phényléphrine et inhibe la vasodilatation à acétylcholine. Ces études renforcent l'hypothèse selon laquelle les particules diesel altèrent la fonction cardiovasculaire grâce à la génération de radicaux libres d'O₂.

L'oxyde nitrique synthase catalyse l'oxydation de l'arginine en oxyde nitrique et en citrulline au niveau du domaine oxygénase des protéines via les deux réactions de mono oxygénations suivantes produisant du monoxyde d'azote (NO) :



Le traitement par des inhibiteurs de NOS peut inverser l'effet procontracteur des particules diesel, ce qui suggère que le NOS inductible (iNOS) ou le désaccouplement des NOS endothéliaux (eNOS) peuvent contribuer à une déficience vasculaire [123] :

- La forme inductible se trouve dans les macrophages. Elle participe à l'apoptose des cellules. Le NO dans les macrophages sert de médiateur pour la réponse immunitaire. Sa production via la forme inductible de l'oxyde nitrique synthase, après à l'activation des macrophages, joue un rôle majeur comme molécule effectrice cytotoxique. Sa concentration est

normalement très faible. Cependant, lors d'une stimulation par un agent extérieur, il se déclenche un mécanisme d'inflammation, avec une production de cytokines, activant l'expression de iNOS. L'organisme se trouve alors confronté à une grande concentration en NO.

- La forme endothéliale est régulée de façon dépendante du calcium. Elle n'est pas soluble et plutôt liée à la membrane cellulaire à l'endothélium vasculaire. Le NO produit possède ici un effet vasodilatateur important.

Il est suggéré que les gaz d'échappement diesel peuvent avoir un effet contractile plus important sur les veines que les artères [124]. La perfusion de cœurs isolés avec des particules de carbone a montré une augmentation de la fréquence cardiaque, un effet qui a été attribué à la libération accrue de catécholamines à partir des terminaisons nerveuses myocardiques [124]. Le traitement par un agent d'altération des radicaux hydroxylés peut inhiber partiellement les effets du diesel sur la formation de caillot de fibrine [125].

2.3.7. Diesel et stress oxydatif dans les modèles animaux de la maladie

Le diesel a clairement la capacité de nuire à la fonction vasculaire chez les animaux en bonne santé, bien que les doses requises soient souvent élevées ou prolongées. Ainsi, de nombreux chercheurs ont choisi d'étudier les effets des particules diesel dans les modèles de maladies. En termes de stress cardiovasculaire, leurs actions sont principalement portées sur deux conditions, l'athérosclérose et l'hypertension. L'hypertension peut être induite expérimentalement, par infusion prolongée d'angiotensine II ou en utilisant des rongeurs ayant un fond génétique altéré. Dans ces deux modèles, les DEP ont tendance à augmenter la pression artérielle de 7-30 mmHg [126, 127, 128]. Les modifications de l'activité autonome peuvent augmenter ces actions hypertensives [129]. Il est difficile de déterminer si les effets des particules diesel sont plus élevés chez les animaux hypertendus que leurs homologues en bonne santé en raison de la différence de tension artérielle et de l'insuffisance existante du système vasculaire. Néanmoins, l'agrégation plaquettaire ex vivo et la coagulation du sang in vivo ont été augmentées suite à une inhalation de DEP [126], un effet particulièrement prononcé chez les animaux hypertendus. Cependant, tout degré d'altération vasculaire ou augmentation de la tension artérielle peut suffire à déclencher une rupture de la plaque ou une insuffisance cardiaque dans un système cardiovasculaire qui est déjà soumis à un stress important.

La complexité des événements coronariens est difficile à représenter dans les modèles animaux. L'ischémie et l'infarctus du myocarde peuvent être explorés chez les rongeurs par occlusion chirurgicale d'une artère coronaire. Dans ce modèle, l'exposition pulmonaire au diesel avant

l'ischémie a doublé la taille de l'infarctus du myocarde des rats, avec une augmentation de l'infiltration cellulaire inflammatoire et du stress oxydatif dans la région infarctée [130].

2.3.8. Mortalité globale, cardiovasculaire et respiratoire

L'augmentation de mortalité est de l'ordre de 1 % pour une élévation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ du taux de $\text{PM}_{2,5}$ [131], avec des variations régionales plus importantes pour la mortalité respiratoire que pour la mortalité cardiovasculaire. Les groupes de population les plus à risque sont les personnes âgées de plus de 65 ans, ceux qui ont une maladie chronique cardiovasculaire ou respiratoire préexistante, les femmes et les sujets inactifs professionnellement. En France, l'étude PSAS-9 (Programme de Surveillance Air et Santé, au départ dans 9 grandes villes françaises) a eu pour objectif de surveiller l'impact à court terme des fluctuations des polluants atmosphériques sur la mortalité et les hospitalisations. L'augmentation de la mortalité, qui survient avec un délai de 24 à 48 heures par rapport au pic de pollution, engendre une augmentation de 1 à 3 % de la mortalité. Cette augmentation est plus marquée chez les personnes âgées de plus de 65 ans et plus importante pour les cardiopathies ischémiques que pour les maladies respiratoires.

2.3.9. Synthèse

Les personnes vivant dans des zones de forte pollution atmosphérique, ou près d'une route majeure, ont un risque athérosclérotique accru par rapport à ceux qui vivent dans des zones moins polluées. L'inhalation / l'instillation des particules en suspension urbains, des gaz d'échappement, des gaz d'échappement diesel ou des DEP augmente la taille de l'athérosclérose et favorise le développement de plaques ayant un phénotype instable [132] [133]. Une multitude de mécanismes ont été proposés pour contribuer à l'effet proathérosclérotique des DEP, y compris l'inflammation de la paroi vasculaire [134] [135] [136], le dysfonctionnement endothélial [137] [138], l'expression accrue du facteur tissulaire, la fragmentation des couches de plaque sous-endothéliale [139], augmentation de l'expression de iNOS [140] [141] et augmentation des taux plasmatiques de protéine de choc thermique [142]. Le stress oxydatif a le potentiel de relier tous ces mécanismes, et il existe maintenant un solide travail de recherche pour impliquer fermement ceci comme un mécanisme clé dans les effets particules diesel et DEP.

La capacité des particules diesel à nuire à la fonction endothéliale et à favoriser l'adhérence des leucocytes aux artères en fait un acteur important dans les premiers stades de l'athérogenèse. Les premiers effets athérosclérotiques des particules diesel peuvent aussi se produire dans la lumière vasculaire. L'oxydation du LDL dans le sang favorise significativement l'absorption des lipides dans la

paroi vasculaire. De nouvelles observations selon lesquelles les particules diesel diminuent la capacité des HDL à protéger les LDL contre l'oxydation ont suscité un intérêt particulier [143].

L'interaction des lipides et du diesel rejeté dans l'atmosphère peut avoir des conséquences fonctionnelles notables, ce qui peut laisser penser que la pollution atmosphérique a des actions synergiques avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire favorisant l'athérosclérose tels que l'augmentation à long terme de la pression artérielle, du tabagisme, du diabète, ainsi que l'accentuation de maladies inflammatoires chroniques.

2.4. Effets biochimiques et physiologiques des particules diesel en suspension issues des gaz d'échappement.

Les gaz d'échappement sont classés parmi les premières causes de décès dans le monde, induisant des arythmies cardiaques, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque ou encore accidents vasculaires cérébraux. La cause de beaucoup de ces pathologies est liée aux propriétés des composant toxiques de cette pollution atmosphérique : Les particules de tailles grossières (PM_{10}) et fines ($PM_{2,5}$) ont un impact important sur la fonction cardiaque, tandis que les nanoparticules ou particules ultrafines ($PM_{0,1}$) affectent les fonctions pulmonaires provoquant des pathologies respiratoires telles que l'asthme, BPCO, bronchites chroniques. Les effets des émissions de la combustion des carburants sont en liens avec les caractéristiques des composés chimiques des polluants.

Comme ces composés sont en perpétuel développement et varie pour faire évoluer les carburants, comme les bio-mélange avec l'essence ou le diesel, il y a une relation entre les propriétés chimiques des particules ultrafines, les atteintes physiologiques et les réponses individuelles de chaque personne atteinte. Les connaissances actuelles ne permettent pas d'expliquer les mécanismes cellulaires qui apparaissent durant l'exposition aux polluant atmosphériques. Pourtant celles sur les propriétés chimiques et mutagènes de composants telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (ou HPA), sont aujourd'hui vastes, tandis que les informations concernant les facteurs cellulaires impliqués dans les réactions cellulaires à la pollution sont rares.

Parallèlement, les événements biologiques et moléculaires se déroulant dans la cellule au cours de l'intoxication fournissent une base médicale pour des arguments en faveur du développement de combustibles avec des composés d'émission moins toxiques pour notre santé. Le développement des combustibles novateurs doit donc être adapté aux mécanismes des pathologies induites par les émissions d'échappement et être utilisé par les législateurs de santé publique pour prévenir l'introduction et l'utilisation continue de carburants dangereux pour la santé, qu'il s'agisse de

carburants conventionnels ou de carburants alternatifs. Par conséquent, la mise en œuvre de sources de combustible de dernière génération requiert un examen minutieux des mécanismes de biologie moléculaire aux niveaux de l'ADN et protéique, à la fois pour comprendre les réponses des individus exposés, pour suivre et prédire le potentiel toxique des fumées et particules d'échappement.

2.4.1. Réponses liées à la cadhérine aux émissions de gaz d'échappement

Les effets des particules sur l'activité génomique des gènes des cadhérines ont été publiés récemment [144]. L'étude comprend une grande cohorte de plus de neuf mille individus, qui ont été examinés sur une période de 11 ans pour l'activité génomique lors de l'exposition aux PM₁₀. La cohorte a été divisée dans plusieurs zones géographiques, qui ont été continuellement criblées pour les concentrations de PM₁₀ de l'air extérieur. L'échantillonnage des individus comprenait un échantillonnage d'ADN et des analyses de sang afin d'identifier des accroissements ou des changements dans la population de facteurs cellulaires et de circulation dans le sang des individus exposés aux PM₁₀. L'étude, qui est la première de son genre réalisée sur une échelle aussi étendue, a montré que les niveaux de PM₁₀ déclenchaient un enchaînement génomique particulier chez les sujets durant l'exposition. Le locus associé, appelé CDH13 pour H(heart)-cadhérine, code pour une série de protéines, dont la cadhérine 13 [144]. La cadhérine 13 est exprimée dans le poumon lors de l'exposition aux PM₁₀ et peut avoir un rôle direct de protection de la matrice extracellulaire et de la surface du tissu où a lieu la réaction chimique entre les composants PM₁₀ et le tissu pulmonaire. Ce processus permet le maintien de la fonction pulmonaire pendant l'exposition. La cadhérine 13 est exprimée à la surface de la cellule et diffère des autres protéines intégrées, pouvant être libérée après hydrolyse de son ancrage glycosylphosphatidylinositol. Lors de sa libération dans le sang, la protéine exerce des fonctions importantes. Des études montrent que la cadhérine 13 est inhibée dans divers types de cancers [145], et est considérée comme un suppresseur de tumeur avec un potentiel d'utilisation dans le diagnostic médical [146].

L'expression de la cadhérine 13 chez les sujets exposés aux PM₁₀ pourrait être un mécanisme contre les effets oxydatifs, qui contribuent au développement de tumeurs [147]. L'expression de la cadhérine 13 est donc potentiellement liée au tissu pulmonaire qui interagit, pour maintenir la santé respiratoire, avec une seconde protéine, l'adiponectine [144]. Cette protéine est séquestrée dans le sang par la cadhérine 13, et exerce plusieurs fonctions dont l'une est la régulation de l'inflammation [148] [149]. L'adiponectine est une protéine dérivée des hormones des adipocytes, cellules adipeuses, et on sait qu'elle diminue la résistance à l'insuline [150], réduisant le risque de diabète [151]. Compte tenu du mécanisme sensible impliqué, il est possible que lors d'une exposition prolongée à PM₁₀, le niveau de cadhérine 13 déclenché soit plus élevé, ce qui entraîne une diminution d'adiponectine libre (figure 13). Cela affecte la résistance à l'insuline, car l'adiponectine

est essentielle à sa réduction [150]. La relation entre le rôle de l'adiponectine et des niveaux d'insuline, la fonction pulmonaire, et le rôle de suppresseur tumoral de la cadhérine 13 démontre donc un intéressant réseau d'interactions. Ce réseau suggère que l'exposition à long terme aux PM₁₀ peut non seulement réduire l'entretien des fonctions pulmonaires, mais peut également interférer avec le métabolisme de l'insuline, l'adiponectine jouant un rôle central dans la régulation des niveaux d'insuline [150] [151].

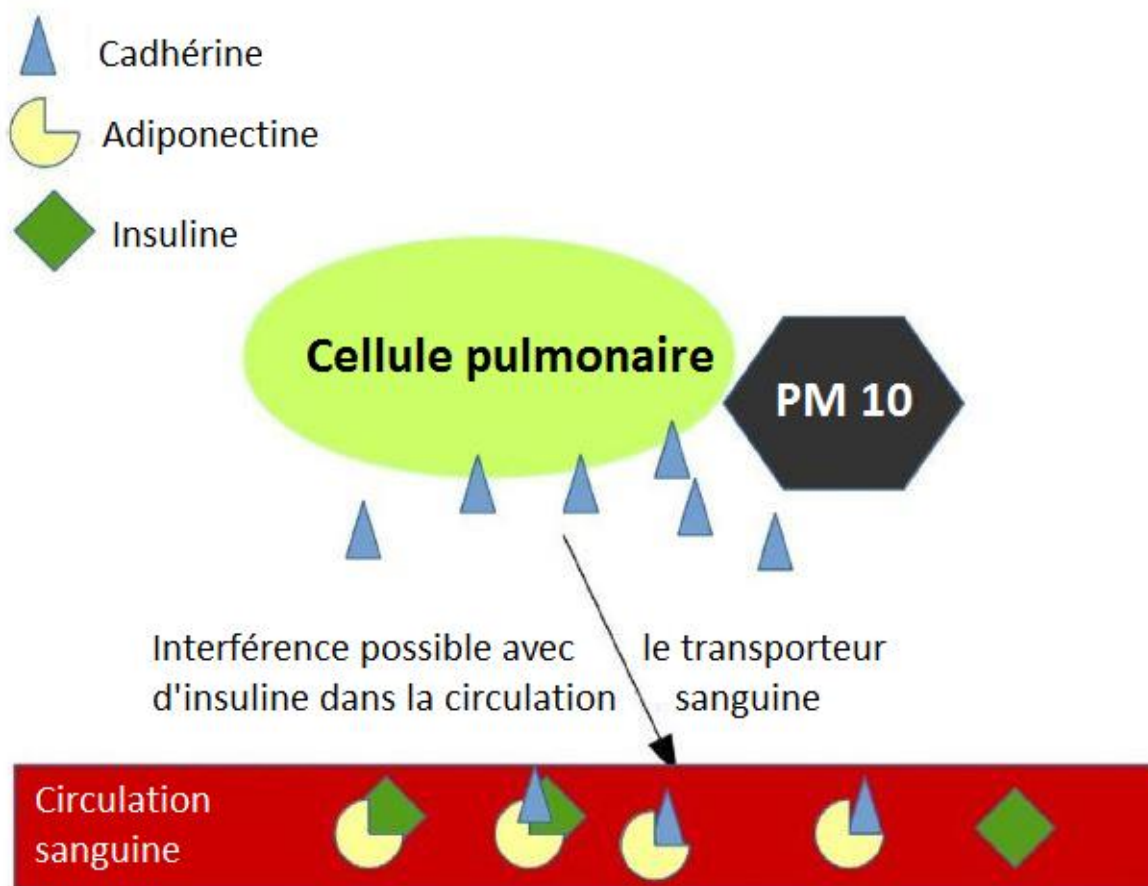


Figure 13 : Mécanismes d'interaction Cadhérine-Adiponectine lors de l'intoxication aux PM₁₀. Les tableaux montrent comment les cellules pulmonaires libèrent des protéines de Cadhérine 13 à la surface de la cellule pendant l'intoxication aux PM₁₀ et comment elles sont directement liées à la fonction adiponectine. Une fois que la cadhérine 13 est transférée dans le sang lors de la l'intoxication par PM₁₀, elle peut affecter la fonction adipeuse en interférant éventuellement avec le transport d'insuline.

2.4.2. Cytokines et interleukines

Les cytokines et les interleukines sont des facteurs cellulaires anti-oxydants exprimés par la cellule lors de l'exposition aux particules d'air et aux particules provenant des émissions d'échappement, y compris les espèces NO_x. Une étude récente en Allemagne [152] rapporte le lien avec la réactivité des cytokines pro-inflammatoires aux NO₂, NO_x, PM₁₀ et PM_{2,5} chez les enfants asthmatiques et non asthmatiques. Les résultats montrent que le NO₂ multiplie par deux la présence du facteur pro-inflammatoire interleukine-6 pour chaque augmentation de 2,68 µg/m³ de NO₂ dans

l'air extérieur. L'expression de l'interleukine-8 et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) montre également une augmentation similaire. Les facteurs cellulaires déclenchés sont associés à des processus inflammatoires chroniques dans l'asthme [153] [154]. Ils sont également retrouvés dans d'autres études qui ont pour facteur de déclenchement l'exposition aux PM_{2,5} [155]. D'autre part, les particules ultrafines induisent des pathologies cardiorespiratoires [156] et déclenchent un flux de neutrophile dans la région trachéale et bronchique à des niveaux bien inférieurs à ceux des PM₁₀ [157]. Les PM₁₀ déclenchent à leur tour des niveaux d'expression plus élevés de TNF- α : C'est la réponse du système immunitaire afin d'endiguer la croissance des cellules tumorales. Les particules PM₁₀ et ultrafines déclenchent également la lactate deshydrogénase [157], protéine exprimée pour prévenir la chute du pH cellulaire, qui se produit régulièrement lorsque les niveaux d'oxygène sont épuisés par les niveaux de CO₂ plus élevés lors de l'intoxication causée par la pollution atmosphérique. Le mécanisme qui réduit les taux de lactate dans les cellules est étroitement associé au réseau de réponse biochimique de l'hypoxie (appauvrissement en oxygène) [158], également lié aux mécanismes de déclenchement des tumeurs dans les réseaux d'ADN-régulateurs (figure 14).

D'autre part, à partir d'études réalisées chez la souris une amplification de la production de cytokine du profil Th2. *In vitro*, les résultats vont dans le même sens. Des souris sensibilisées aux acariens sont initialement traitées *in vivo* par du pyrène, puis sacrifiées. Les cellules T spléniques prélevées et cultivées *in vitro* en présence de l'allergène sont alors capables de produire davantage d'IL-4.

Chez l'homme, quel que soit son statut allergique, l'instillation nasale de particules diesel est capable d'influencer de façon non spécifique la production de cytokine. Il s'agit d'une production exagérée des ARNm codant pour des cytokines appartenant à la fois aux profils Th1 et Th2 (IL-2, -4, -13, -5 et -6 et interféron- γ), d'une augmentation de l'expression de la protéine IL-4, 18 heures après le test réaliste de stimulation nasale par particules diesel. En complément, chez des sujets sensibilisés, la double stimulation nasale d'antigènes associés aux particules diesel est responsable d'une déviation de la production des ARNm, au profit de ceux codant pour des cytokines de type 2 (IL-4, -6, -10 et -13), s'accompagnant d'une diminution de la production de ARNm codant pour l'interféron- γ (IFN- γ).

Les types cellulaires impliqués dans cette production de cytokines sont mieux connus. Les particules diesel sont capables d'induire une production d'IL-4 et d'IL-6 par des mastocytes médullaires. Des travaux récents ont permis de montrer que suite à une stimulation nasale par des particules diesel, l'accroissement de la production d'IL-4 est biphasique. Une production précoce, intervenant quatre heures après la stimulation nasale est mise en évidence. Les cellules responsables de cette production précoce sont très majoritairement des mastocytes (CD117 ou C-kit positives). Elles constituent plus de 65 % des cellules qui expriment l'IL-4. Ensuite, 18 heures après l'exposition,

la production devient maximale, et exclusivement lymphocytaire T (entre 70 et 100 %). Les basophiles sont responsables d'une production précoce d'IL-4, impliquée dans l'initiation de la réponse inflammatoire allergique.

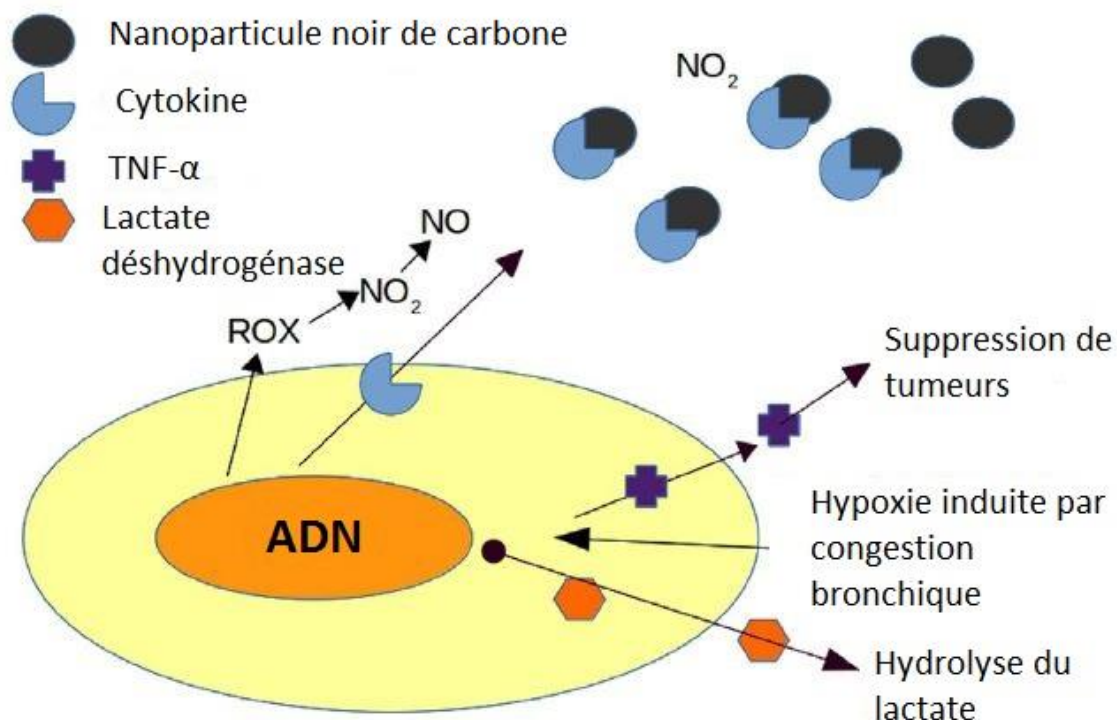


Figure 14 : mécanisme immunologique utilisé par une cellule pulmonaire en réponse aux émissions d'échappement. La figure montre les principales réponses associées à l'intoxication par pollution atmosphérique. L'ADN exprime les cytokines en réponse aux particules ultrafines, PM_{2,5} et PM₁₀, de la pollution atmosphérique. En même temps, la cellule exprime des espèces réactives d'oxygène (ROX) pour hydrolyser NO₂ en NO dans une réaction avec de l'eau. La production de NO en dehors de la cellule précipite d'autres réactions, qui ne sont pas illustrées ici. L'expression du TNF-α est une réponse centrale au stress oxydatif, ce qui empêche la croissance tumorale. Un troisième facteur de stress pour la cellule est la réduction de l'oxygène cellulaire, auquel il répond en exprimant la lactate déshydrogénase et d'autres facteurs, qui maintiennent l'équilibre du pH dans la cellule.

2.4.3. Voie de synthèse du glutathion

Le glutathion est une biomolécule jouant un rôle important dans les effets antioxydants à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule [159] [160]. Lors de l'exposition à la pollution atmosphérique, les niveaux de glutathion augmentent [155]. L'exposition à PM₁₀ réduit les niveaux de glutathion libre, appauvri par l'interaction chimique avec les composés chimiques à la surface de PM₁₀. Les taux de glutathion sont donc utilisés comme marqueur pour évaluer le niveau d'inflammation dans les tissus pulmonaires en raison de l'exposition à la pollution atmosphérique, car plusieurs études montrent un lien plus étroit entre les niveaux de glutathion et les maladies pulmonaires, les syndromes de détresse respiratoire et l'asthme [161] [162]. Après le début de l'intoxication par PM₁₀, PM_{2,5}, et les particules ultrafines, la production de glutathion est connue pour augmenter [163]. La

synthèse du nouveau glutathion est réalisée par la glutathion synthétase, qui est également un facteur critique mesuré dans les études de toxicité de la pollution atmosphérique.

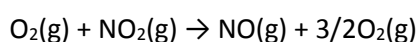
La variation génétique de la glutathion synthétase chez un groupe d'enfants a été testée pour évaluer la réponse aux PM_{10} , $PM_{2,5}$ et NO_2 , ainsi qu'à ceux du carbone élémentaire et du carbone organique [163]. Cette étude a montré que la susceptibilité à tous ces composants dans la pollution atmosphérique était étroitement liée aux propriétés génomiques du locus du gène de synthèse du glutathion. Plus précisément, un haplotype de la glutathion synthétase était commun chez 48% des enfants testés pour des réactions à la pollution atmosphérique sur une période de 8 ans. Cet haplotype affecte la réponse de l'individu aux effets de la pollution atmosphérique sur le fonctionnement pulmonaire [163]. La glutathion synthétase est étroitement associée à la glutathion transférase, qui participe à la libération du glutathion à partir de la cellule [164]. C'est un groupe d'enzymes dans lequel le variant P1 est particulièrement actif dans les réactions anti-oxydation de la pollution atmosphérique. Ce système de protéines était davantage exprimé chez les sujets asthmatiques. C'est l'un des principaux déclencheurs responsables de la réponse inflammatoire aux particules PM_{10} , $PM_{2,5}$ et ultrafines. Lors de l'exposition à la pollution atmosphérique, les asthmatiques et les individus allergiques réagissent par l'expression active du locus de la transférase [164], constituant une seconde partie importante de la réponse liée au glutathion à la pollution atmosphérique.

La fonction centrale du glutathion est de protéger l'ADN contre les effets oxydatifs [165]. Elle se fait par des mécanismes de méthylation. Des études récentes ont montré que la pollution atmosphérique peut avoir un effet sur l'activité de méthylation de l'ADN [166] qui est une mesure temporaire prise par la cellule pour réduire la réactivité des bases de l'ADN durant un fort stress oxydatif [167]. Les groupes méthylés sont dé-méthylés lorsque les niveaux d'oxydation dans la cellule reviennent à la normale [168], et l'ADN retrouve son rôle en tant que modèle pour la synthèse de protéine. Selon l'étude de Madrigano et al. [166], ce mécanisme est réduit lors de l'exposition aux $PM_{2,5}$ et aux particules ultrafines. Cependant, l'âge moyen des individus dépistés par Madrigano et ses collègues était de 72 ans, ce qui implique que ce mécanisme pourrait être plus répandu dans les groupes à risque, tels que les personnes âgées et les personnes souffrant d'asthme et d'allergies. Les nanoparticules de noir de carbone ont induit un effet supplémentaire, comparé à celui du SO_4 , qui s'est révélé être une délétion dans le gène de la glutathion synthétase (GS). Cela s'est produit spécifiquement dans un sous-groupe avec une variance génétique particulière dans le gène GS. Ce gène transcrit l'enzyme glutathion synthétase, comme noté ci-dessus, et conduit à une exposition supplémentaire de l'ADN au risque de mutagénicité, ainsi qu'à des mécanismes de méthylation perturbés.

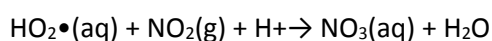
2.4.4. Espèces réactives d'oxygène (ROS)

Les espèces oxygénées réactives sont des formes chimiques différentes de radicaux d'eau et d'oxygène, qui sont générées par des enzymes oxydatives et réductrices spécifiques dans la cellule. Pour les types de cellules de mammifères, les mitochondries sont les sources de production de ROS [169]. La génération de ROS est attribuée aux propriétés chimiques des radicaux générés, qui sont des espèces hautement réactives et nucléophiles formant facilement des liaisons, dissocient des liaisons et qui provoquent des réactions chimiques avec des polluants [170]. On peut avoir des espèces radicalaires telles que l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) ou le radical hydroxyle (OH^\bullet) possédant un ou plusieurs électrons non appariés, et des espèces non radicalaires, telles que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou l'oxygène singulet (1O_2). Quelques exemples de réactions ROS avec des composants de pollution de l'air sont des réactions avec NO_2 des émissions de gaz d'échappement :

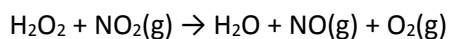
- L'oxygène singulet (état métastable — car excité — de la molécule de dioxygène) d'origine naturelle à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule :



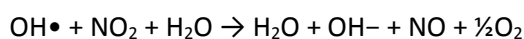
- Réactions aux radicaux perhydroxyle :



- Réactions au peroxyde d'hydrogène :

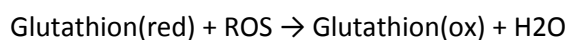


- Réactions aux radicaux hydroxyle :



Ces molécules ainsi formées vont réagir avec les différentes macromolécules biologiques tels les lipides, protéines, ou encore l'ADN). Les systèmes enzymatiques comme la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH) oxydase (ou Nox) des cellules immunitaires activées ou encore les enzymes de métabolisation appartenant à la famille des cytochromes P450 (CYP450) forment une source importante de ROS. En faibles doses, ils peuvent être messagers secondaires intracellulaires dans plusieurs processus biologiques, modifiant des molécules sensibles aux variations de statut redox. Ainsi, ces modifications peuvent conduire à la modulation de diverses voies de signalisation. La production excessive de ROS, notamment du radical hydroxyl, peut provoquer des atteintes cellulaires, telles que la formation d'aldéhydes. Ces composés ainsi formés vont générer des adduits aux molécules biologiques en réagissant avec les groupements nucléophiles de l'ADN, les fonctions thiols des protéines et en favorisant la peroxydation des phospholipides membranaires.

Au cours de la libération de ROS, les cellules pulmonaires exposées expriment des enzymes protectrices, comme la peroxirédoxine-5 mitochondriale humaine qui hydrolyse spécifiquement le peroxyde d'hydrogène [171]. Le glutathion est également l'un des capteurs moléculaires de ROS les plus importants, et subit la conversion suivante :



Red et ox indiquent les formes réduites et oxydées du glutathion, respectivement. Les ROS réagissent également avec des voies de signalisation qui régulent la croissance cellulaire et la réplication de l'ADN [172]. Ce groupe d'enzymes comprend les protéines facteur-kappa B nucléaires (NF- κ B), qui induisent la nécrose et l'apoptose des cellules au cours des stades de croissance et de différenciation, et lors du stress oxydatif [173]. La communication entre les ROS et les protéines nucléaires du facteur-kappa B représente une voie potentielle pour le développement des tumeurs et des cancers. Ceci est particulièrement important dans la mesure où les protéines facteur-kappa B nucléaires interagissent avec les facteurs critiques dans les cellules épithéliales des poumons [172]. Au cours de cette interaction, les protéines nucléaires du facteur-kappa B participent à la promotion du cancer du poumon [172]. Il n'a pas été prouvé que ce mécanisme soit lié à l'activation de ROS, cependant, les niveaux des protéines B facteur-kappa nucléaires altérées exprimées pendant le stress oxydatif [173] établissent un lien potentiel reliant l'étude des effets de la pollution atmosphérique et les voies favorisant le cancer du poumon (figure 15).

Les ROS ont également la capacité d'interagir avec les membranes lipidiques dans le poumon et d'interagir avec NOx à partir des émissions et des RNOS tels NO• et NO₂•. Le NO₂• attire les atomes d'hydrogène des membranes lipidiques et réduit les liaisons dans la bicouche lipidique, formant des intermédiaires nitro-lipidiques qui transfèrent davantage d'électrons à travers les membranes [175]. L'absorption d'un hydrogène est considérée comme un initiateur de la peroxydation lipidique et constitue rapidement une base pour la production de NO et de N₂O₃ [176]. N₂O₃ est capable de former des nitro-lipides, des nitrates lipidiques et des nitrites lipidiques dans la membrane [177].

Les ROS ont également une série d'effets directs sur les systèmes protéiques, en particulier sur les phosphatases [169]. Elles jouent un rôle clé dans la phosphorylation des protéines de signalisation qui exercent des fonctions régulatrices sur l'ADN et l'ARN, ainsi que les fonctions de transport des organites et du cytosol et de l'ECM [179] [180]. Une phosphatase particulière, modifiée au niveau de ses résidus cystéine des groupes Thiol, est la protéine tyrosine phosphatase humaine (PTP1B) [181]. La modification des groupes Thiol a un impact profond sur la fonction globale de la protéine, car les groupes Thiol sont essentiels à la formation de ponts disulfures, permettant le maintien de la structure tertiaire globale de la protéine et contribuant à ses propriétés structurales stabilisant la température [182]. Le peroxyde d'hydrogène ROS attaque principalement le résidu catalytique de la cystéine [183], qui s'occupe de former des liaisons hydrogène avec les résidus

environnants au site catalytique, rendant ainsi l'enzyme incapable de fonctionner [181]. Cet exemple illustre les effets nuisibles de ROS sur les protéines, qui peut avoir lieu lorsque les ROS sont générés lors de l'exposition à la pollution atmosphérique.

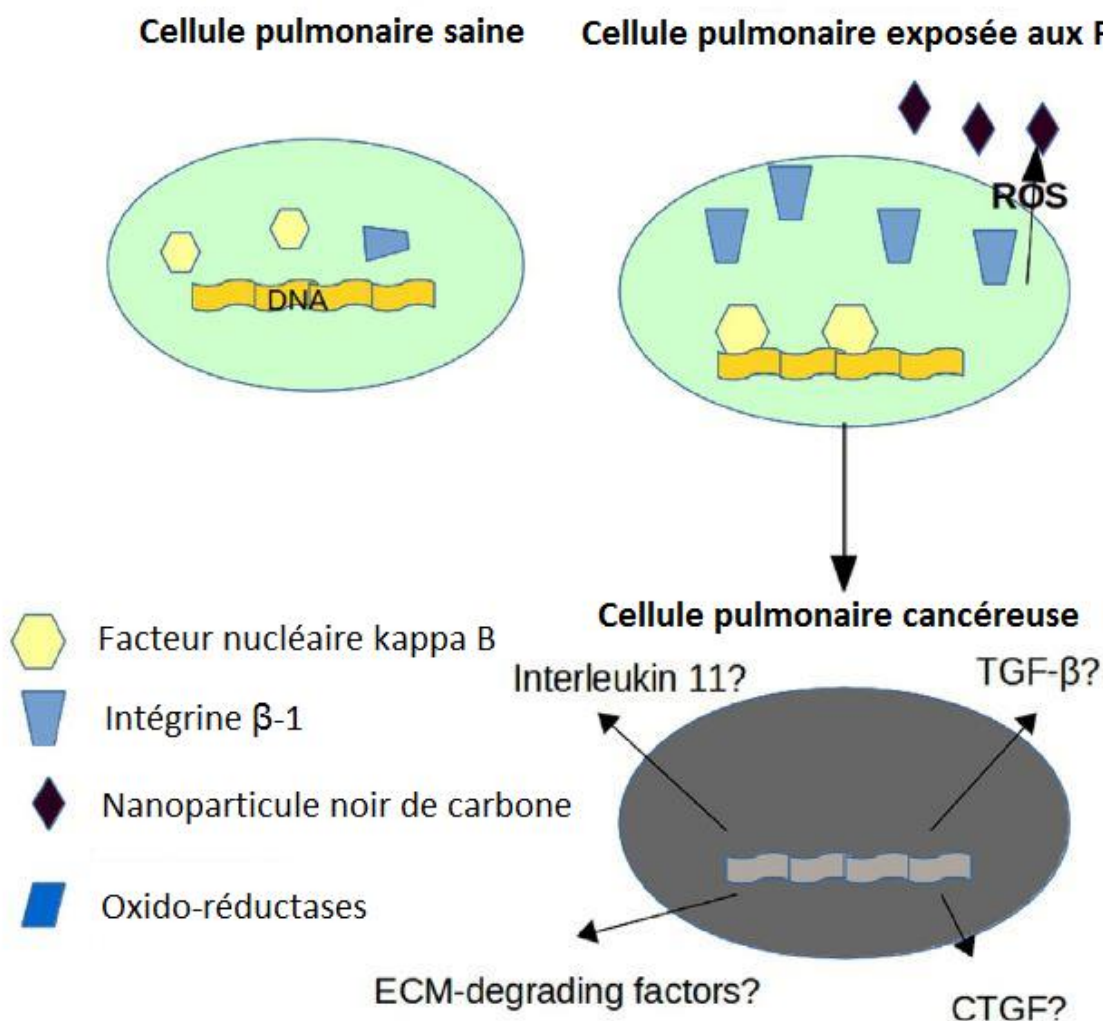


Figure 15 : Un mécanisme possible menant au cancer du poumon déclenché par l'exposition à la pollution atmosphérique. Des cellules pulmonaires saines expriment des niveaux normaux de facteurs de régulation de l'ADN. La cellule exposée à la ROS induit l'expression des intégrines bêta après l'interférence entre les espèces de ROS et les protéines du facteur nucléaire kappa B. L'expression et l'activation des intégrés interagissent avec les voies de régulation de l'ADN (non représentées pour l'implicité graphique) conduisant à la formation de cellules de cancer du poumon migratrices, qui favorisent la protéine dégradante de la matrice intracellulaire (ECM), le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTFG), le facteur de croissance transformant bêta (TGF-bêta) et interleukines.

2.4.5. Réponses inflammatoires générales aux émissions d'échappement

Il s'agit d'une réponse biologique complexe, qui fait intervenir de nombreux types cellulaires, des sécrétions protéiques variées, réalisant des boucles d'amplification et de contrôle multiples. La majorité des études sur les réponses inflammatoires générales sont basées sur l'exposition aux produits de combustion du diesel et du biodiesel [184] [185], car ils contiennent un plus grand

nombre de chaînes lourdes de carbone, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et de particules par rapport à l'essence et aux mélanges d'essence [186] [187] ; Cependant, les deux types de carburant contiennent tous un certain nombre de composés cancérigènes et mutagènes [188].

Le mécanisme moléculaire primaire déclenché en réaction à l'émission des gaz d'échappement est le réseau des anticorps d'immunoglobulines, qui sont déclenchées aux premiers stades de l'inflammation, suivis de l'activité des cellules du système immunitaire visant les poumons et les bronches. Les Immunoglobulines E ont un rôle central dans cette réaction [188] [189], et vont permettre de déclencher une cascade d'expression de la cytokine au site de l'inflammation. Leur concentration sérique est significativement associée à la présence de la maladie asthmatique, à sa sévérité, et à l'importance de la réponse broncho-constrictrice précoce et tardive succédant à une inhalation d'allergènes [190] [191]. La synthèse des IgE par le lymphocyte B succède à l'interaction première d'un antigène avec une cellule présentatrice d'antigène (macrophage, cellule dendritique et cellule B elle-même). Au sein de la muqueuse bronchique, ces cellules présentatrices d'antigènes sont essentiellement des cellules dendritiques. Elles sont organisées en un réseau dense de défense immunologique, spécialisées pour la capture antigénique. Elles migrent vers les ganglions lymphatiques, où elles présentent en association avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH II), les antigènes aux lymphocytes T et B spécifiques. Ces interactions cellulaires sont responsables de réponses immunologiques, influencées par la population locale en cytokines, ainsi que l'expression membranaire de molécules de co-stimulation. La commutation isotypique des immunoglobulines, pour la production des IgE, dépend à la fois de la production des interleukines (IL)-4,-13, et de l'interaction de CD40, protéine de différenciation exprimée à la surface du lymphocyte B avec son ligand (CD40L) exprimé à la surface du lymphocyte T. CD40 est responsable de la présentation de l'antigène (particules, grappes de composés aromatiques) aux lymphocytes T [191]. Après synthèse, ces IgE se fixent aux récepteurs membranaires de haute affinité (FcεRI) et de faible affinité (CD23 ou FcεRII) des IgE. CD23 et CD40 sont toutes deux des protéines qui ont tendance à être exprimées au cours des derniers stades des réponses inflammatoires aux émissions d'échappement et peuvent être trouvées à leurs concentrations les plus élevées aussi tard que 10 jours après l'exposition [191].

L'agrégation des FcεRI, qui intervient après pontage des IgE de surface par un antigène est responsable de l'activation cellulaire, avec dégranulation et sécrétion de médiateurs préformés (histamine, tryptase, chymase...), et néoformés (leucotriènes, cytokines...) permettant d'initier et d'entretenir la réponse inflammatoire allergique. A côté des IL-4 et -13 dont l'importance a déjà été mentionnée, d'autres cytokines du profil Th2 sont aussi produites. L'IL-4 est notamment déclenchée par des particules riches en HAP, conduisant à une réduction des taux d'IgM [191]. Les taux d'IgE augmentent par exposition aux gaz d'échappement diesel semblables à la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine, qui a également été étudiée comme témoin par Takenaka et al. [191].

Parmi les interleukines mises en cause, les IL-5, -6, -9 sont notamment impliquées dans la différenciation et de recrutement cellulaire. Ce dernier est aussi sous la dépendance de l'expression endothéliale de molécules d'adhésion et de la production de diverses chimiokines.

Dans les cellules bronchiques et les tissus nasaux, la réaction immédiate à l'exposition aux particules et aux nanoparticules avec HAP et hydrocarbures à la surface est l'expression de chimiokines et de cytokines. La gamme est diversifiée et comprend les protéines régulées sur l'activation, les cellules T normales exprimées et sécrétées (RANTES), l'eotaxine, l'IL-6, l'IL-8 et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF). RANTES recrute les lymphocytes sur le site d'exposition aux antigènes à l'aide d'interleukines (IL-2) [192]. La fonction de l'éotaxine, en particulier l'éotaxine-2, est de réguler l'activité des lymphocytes T en réponse aux réactions d'émission des gaz d'échappement [193]. L'éotaxine-2 a un rôle central dans l'activité de défense immunitaire des cellules épithéliales pulmonaires dans l'ensemble du système respiratoire [193]. Les protéines ICAM-1 suivent la réponse déclenchée et, en tant que partie du mécanisme qui forme le mucus, sont principalement sécrétées dans les muqueuses [194] [195]. Ces mécanismes déclenchent une inflammation qui, lorsqu'elle résulte d'une exposition prolongée, précède la vasoconstriction [196] [197] et altère l'activité de la croissance cellulaire. La vasoconstriction est particulièrement critique chez les personnes souffrant d'allergies et d'asthme, ainsi que chez les patients souffrant de carences cardiaques. Il peut entraîner un infarctus, un accident vasculaire cérébral et un arrêt cardiaque.

2.4.6. Réponses ADN / ARN aux émissions d'échappement

L'expression de l'ADN durant l'exposition aux émissions de gaz d'échappement a été étudiée, en particulier en ce qui concerne l'exposition aux particules diesel. Bien que certaines études aient montré des effets toxiques causés par l'essence, le profilage spécifique de l'expression de l'ADN a été limité en grande partie aux particules et aux extraits d'échappement diesel. L'activité d'expression de l'ADN suite à l'exposition aux gaz d'échappement diesel a été étudiée le plus fréquemment via des modèles de cellules animales et des types de cellules humaines. Par exemple, Meek [198] a étudié des cas spécifiques du modèle d'expression de l'ADN du récepteur d'œstrogène, du récepteur d'hydrocarbure aryle et d'un élément de réponse à la dioxine radioactivement marqué, dans des cellules de cancer du sein de souris Hepa1c1c7 et MCF-7. L'élément de réponse à la dioxine a été augmenté de 150 fois lors de l'exposition à un extrait de particules diesel sur des hépatomes, ce qui était comparable à l'homologue mutant dudit gène. L'homologue mutant n'a montré aucun excès significatif d'expression, indiquant une fonction spécifique pour l'élément de réponse à la dioxine dans la tentative de dégradation de l'extrait d'échappement diesel. Dans la même lignée cellulaire, l'activité de l'éthoxyrésorufine-O-dééthylase a été mesurée vingt fois plus grande par rapport au

contrôle négatif. L'éthoxyrésorufine-O-dééthylase oxyde les groupes éthoxy dans les toxines introduites dans les cellules hépatiques pendant la désintoxication. Cette enzyme appartient à la famille des gènes p450 et s'exprime principalement dans le foie. L'augmentation de l'expression de l'éthoxyrésorufin-O-dééthylase causée par l'extrait d'échappement diesel est comparable à celle de la tétrachlorophénodibenzodioxine (TCDD), dioxine notoire ayant des effets sévères à long terme sur le métabolisme hormonal et la signalisation cellulaire, conduisant à la teratogénèse et à l'immunosuppression [199]. La comparaison entre le TCDD et l'extrait de particules d'échappement diesel montre que la TCDD augmente par deux l'expression de l'éthoxyrésorufin-O-dééthylase par rapport à l'expression provoquée par les particules d'échappement diesel. Cette analogie indique que les particules d'échappement diesel appartiennent à une classe de polluants liés à la dioxine, ce qui peut induire des dommages à long terme aux cellules saines chez les sujets exposés.

D'autres études sur les mécanismes d'expression ont été réalisées, mettant l'accent sur l'expression de la détoxification et des gènes de modification de l'ADN [200] [201]. L'importance de répertorier les preuves directes entre les particules d'échappement diesel et le cancer du poumon est un objectif secondaire du profilage et des études de l'expression de l'ADN. Pour établir des relations claires in vivo entre les émissions de gaz d'échappement, telles que les gaz d'échappement diesel, l'exposition et le cancer du poumon, deux cibles particulières sont classiquement choisies pour le criblage : La base-variante mutée de la base d'ADN guanine, 8-OH-Gua (8-hydroxyguanine) ainsi que l'enzyme de réparation totale de l'ADN, l'oxoguanine glycosylase (OGG1). Tsurudome et al. ont répertorié les concentrations de 8-hydroxyguanine et de son enzyme de réparation, l'enzyme de réparation totale de l'ADN OGG1, dans des cellules pulmonaires de rat Fischer 344 durant l'exposition aux gaz d'échappement diesel [202]. Ils ont pu constater que l'échappement diesel diminue l'expression de l'ADN du gène de réparation total OGG1 et augmente le niveau de guanine mutée, la 8-hydroxyguanine. La séquence des effets toxiques et de l'altération de l'expression de l'ADN a été démontrée par une augmentation initiale des niveaux de base de la guanine mutée pendant les quatre premières heures après l'exposition au diesel, suivie d'une diminution progressive de l'expression et de l'activité de l'OGG1 après les premières heures et jusqu'à deux jours.

La récupération de l'activité OGG1 après une absence d'exposition des particules d'échappement diesel ne débute dans les cellules de rat qu'après 5 à 7 jours [202].

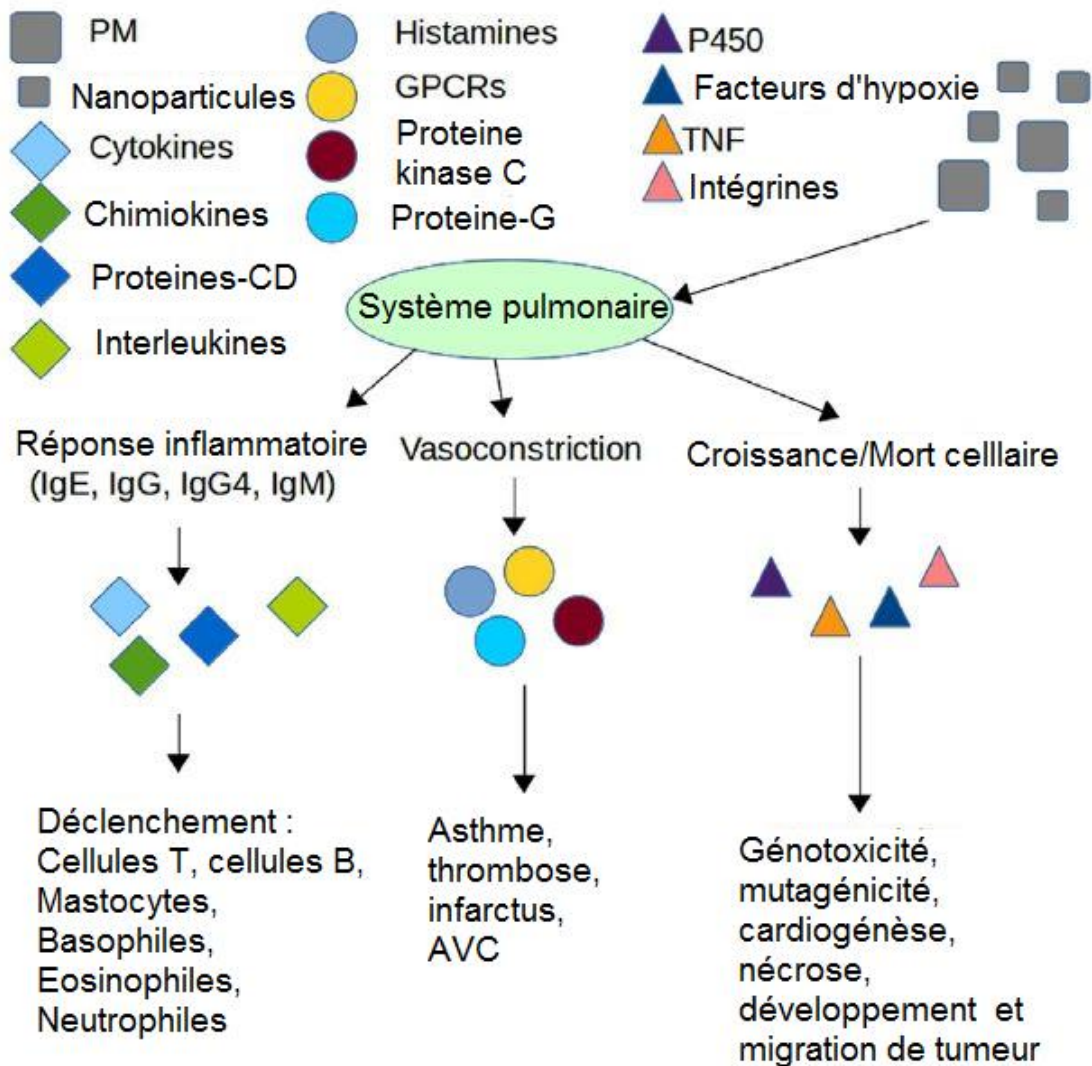


Figure 16 : Relation entre l'inflammation et les différentes étapes de la progression de la maladie suite à une exposition prolongée aux émissions des gaz d'échappement. Les histamines, les GPCR, la protéine Kinase C et la protéine G sont quatre composants centraux du mécanisme de vasoconstriction inhérent aux tissus des voies respiratoires [208] [209]. Les principales classes de protéines principales qui protègent l'ADN, modifient l'ADN et empêchent et / ou déclenchent la croissance cellulaire peuvent être simplifiées pour le système Cytochrome P450, les gènes inducibles à l'hypoxie, la famille des facteurs de nécrose tumorale et la famille des intégrines [211] [212] [213].

Les profils d'expression de l'ADN qui conduisent au cancer du poumon font suite à une surcharge de ces effets, résultant de l'exposition chronique aux gaz d'échappement diesel dans l'atmosphère. Les gaz d'échappement diesel entretiennent ces effets négatifs en saturant les mécanismes de détoxification [203]. Ces mécanismes, tels l'augmentation de l'inflammation et l'oxydation des cellules de surface du poumon, conduisent à des changements dans les qualités structurelles du tissu [204] [205]. Cette série d'événements est suivie par la libération de cytokines et les réponses biochimiques décrites ci-dessus, y compris l'induction ROS, ce qui conduit au final à des mutations [202] [206]. L'exposition continue conduit finalement au développement du cancer du poumon [207]. Les effets d'autres types de carburant et leur potentiel cancérigène dépendent en fin de

compte de leur capacité à déclencher la séquence décrite d'événements ainsi que leurs effets saturants sur les mécanismes de détoxification. Compte tenu de la taille des particules et du type d'espèce moléculaire sur les surfaces, la différence principale entre les gaz d'échappement des carburants diesel et les autres types de carburant réside dans la quantité plus élevée d'espèces lourdes et aromatiques. Dans le but de développer de meilleurs combustibles et de réduire les taux de mortalité et de maladies causés par la pollution, l'introduction d'hydrocarbures légers dans les combustibles avec conversion totale en CO₂ représente une avancée majeure qui aiderait à réduire la mortalité mondiale et les maladies induites par la pollution. Le gaz naturel liquéfié et les autres solutions vertes peuvent donc considérablement réduire les taux de mortalité dans le monde et contribuer à réduire la pollution dans les zones urbaines.

3. Réglementation des émissions aux particules diesel

3.1. Les mesures visant à réduire les émissions de particules

3.1.1. Au niveau international : l'OMS

3.1.1.1. *Champs d'actions*

Les recommandations de l'OMS, en matière de qualité de l'air ambiant, s'appliquent au monde entier et se fondent sur l'évaluation des données scientifiques actuelles par des experts. Elles déterminent des valeurs guides, ou lignes directrices relatives à la qualité de l'air, pour les particules en suspension, l'ozone, le dioxyde d'azote et le dioxyde de soufre avec comme objectif de parvenir aux plus faibles concentrations possibles. Les États Membres de l'OMS ont récemment adopté une résolution et une feuille de route visant à renforcer l'action mondiale contre les effets sanitaires de la pollution de l'air. L'OMS élabore et publie ces lignes directrices relatives à la qualité de l'air, préconisant ainsi des seuils d'exposition aux principaux polluants de l'air.

3.1.1.2. *Objectifs*

Les mesures de la qualité de l'air sont généralement communiquées en teneur moyenne journalière ou annuelle de particules PM₁₀ par mètre cube d'air. Les valeurs recommandées par l'OMS pour les PM_{2,5} sont de l'ordre de 10 µg/m³ en moyenne annuelle et de 25 µg/m³ en moyenne sur 24 heures à ne pas dépasser plus de 3 jours par an. En ce qui concerne les PM₁₀, les normes instaurées par l'OMS sont de 20 µg/m³ en moyenne annuelle et 50 µg/m³ moyenne sur 24 heures à ne pas dépasser plus de 3 jours par an. Ces niveaux d'exposition sont souvent nettement plus élevés dans les villes qui se développent rapidement que dans des villes déjà développées d'une taille comparable.

L'OMS s'est ainsi fixée comme lignes directrices d'abaisser la concentration moyenne annuelle en PM₁₀ de 70 µg/m³, un niveau communément enregistré dans nombre de villes en développement, à 20 µg/m³, ce qui pourrait réduire le taux de mortalité lié à la pollution de l'air d'environ 15%. Néanmoins, même dans l'Union européenne, où un grand nombre de villes observent les limites recommandées par l'Organisation, une estimation existe selon laquelle l'espérance de vie moyenne est amputée de 8,6 mois en raison de l'exposition de la population aux particules fines issues de l'activité humaine.

On associe d'importants risques en matière de santé liés à l'exposition aux particules fines, mais aussi à l'ozone, au dioxyde d'azote et au dioxyde de soufre. Depuis 1987, l'OMS présente des recommandations relatives à la qualité de l'air, se basant sur une grande quantité de données

scientifiques. Elle indique des valeurs seuils au-delà desquelles la pollution atmosphérique est nuisible pour la santé. Ces valeurs constituent un socle important sur lequel se basent les politiques environnementales européenne et nationale pour lutter contre la pollution de l'air, et différents outils de gestion des risques. La dernière mise à jour de ces valeurs date de 2005.

Ozone (O₃)

L'ozone se forme sous l'effet de réactions photochimiques entre divers polluants, comme les oxydes d'azote (NO_x) émis par les véhicules et l'industrie et les composés organiques volatiles (COV), émis par les véhicules, les solvants et l'industrie. On observe des pics de concentration pendant les périodes de temps ensoleillé. L'OMS recommande en ce qui concerne l'ozone de ne pas dépasser 100 µg/m³ en moyenne sur 8 heures.

Dioxyde d'azote (NO₂)

Les émissions anthropiques de NO₂ proviennent principalement de la combustion (chauffage, production d'électricité, moteurs des véhicules automobiles et des bateaux). La valeur recommandée actuellement par l'OMS de 40 µg/m³ en moyenne annuelle, fixée pour protéger le public des effets du NO₂ gazeux sur la santé, reste inchangée par rapport aux directives précédentes. La moyenne horaire est limitée à 200 µg/m³.

Dioxyde de soufre (SO₂)

La concentration de SO₂ ne doit pas dépasser 500 µg/m³ en moyenne sur 10 minutes et 20 µg/m³ en moyenne sur 24 heures. Selon certaines études, une proportion d'asthmatiques voit leur fonction pulmonaire s'altérer et des symptômes respiratoires apparaître après une exposition au SO₂ de seulement 10 minutes.

3.1.2. Au niveau européen

3.1.2.1. Limites fixées

La directive européenne (2001/81/EC dite NEC, pour National Emission Ceilings) est chargée de réglementer les émissions des sources fixes (grandes installations de combustion, incinérateurs de déchets municipaux, dispositifs de transport et stockage des produits pétroliers...), les émissions de sources mobiles (normes européennes pour limiter les émissions des voitures particulières, poids-lourds, deux-roues...), et la qualité des carburants (contenu en soufre, benzène, plomb...). La stratégie thématique sur la pollution atmosphérique, adoptée par la Commission européenne en 2005, a établi des objectifs à long terme (2020), pour la santé et l'environnement.

Ainsi, la directive européenne sur la qualité de l'air (2008/50/CE) a fixé les valeurs limites des PM_{2,5} :

Polluant	Valeurs limites	Valeur cible	Objectif de réduction de l'exposition par rapport à l'IEM, qui devrait être atteint en 2020		Obligation en matière de concentration relative à l'exposition qui doit être respectée en 2015
Particules fines de diamètre inférieur ou égal à 2,5 micromètres (PM _{2,5})	En moyenne annuelle : <u>Phase 1</u> : 25 µg/m ³ depuis 01/01/15. <u>Phase 2</u> : 20 µg/m ³ en 2020*	En moyenne annuelle (devrait être respectée le 1er janvier 2010) : 25 µg/m ³	Concentration initiale :	Objectif de réduction :	20 µg/m ³ pour l'IEM
			< 8,5 µg/m ³	0%	
			≥8,5 et <13 µg/m ³	10%	
			≥13 et <18 µg/m ³	15%	
			≥18 et <22 µg/m ³	20%	
≥ à 22 µg/m ³	Toute mesure appropriée pour atteindre 18 µg/m ³				

Tableau 3 : Valeurs limites des PM_{2,5}

Pour l'ozone, les valeurs cibles sont :

Polluant	Valeurs cibles	Objectifs à long terme	Seuil d'information	Seuils d'alerte
Ozone (O ₃)	<p>Pour la protection de la santé : En moyenne sur 8 heures : 120 µg/m³, à ne pas dépasser plus de 25 jours par an (moyenne calculée sur 3 ans)</p> <p>Pour la protection de la végétation : AOT 40* de mai à juillet de 8h à 20h : 18 000 µg/m³.h (moyenne calculée sur 5 ans)</p>	<p>Pour la protection de la santé : En moyenne sur 8 heures : 120 µg/m³</p> <p>Pour la protection de la végétation : AOT 40* de mai à juillet de 8h à 20h : 6 000 µg/m³.h</p>	180 µg/m ³ en moyenne horaire	<p>Information : 240 µg/m³ en moyenne horaire</p> <p>Actions à court terme obligatoires : 240 µg/m³ pendant 3 heures consécutives</p>

Tableau 4 : Valeurs limites de l'ozone

Pour le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre et les PM₁₀, les valeurs limites sont :

Polluant	Valeurs limites	Seuils d'alerte	Niveaux critiques
Dioxyde d'azote (NO ₂)	<p>En moyenne annuelle : 40 µg/m³.</p> <p>En moyenne horaire : 200 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 18 heures par an.</p>	400 µg/m ³ en moyenne horaire sur 3 heures consécutives.	180 µg/m ³ en moyenne horaire
Dioxyde de soufre (SO ₂)	<p>En moyenne journalière (pour la protection de la santé humaine) : 125 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 3 jours par an.</p> <p>En moyenne horaire (pour la protection de la santé humaine) : 350 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 24 heures par an.</p>	500 µg/m ³ en moyenne horaire sur 3 heures consécutives.	<p>En moyenne annuelle et en moyenne hivernale - du 1er octobre au 31 mars - (pour la protection de la végétation) : 20 µg/m³.</p>
Particules fines de diamètre inférieur ou égal à 10 micromètres (PM ₁₀)	<p>En moyenne annuelle : 40 µg/m³.</p> <p>En moyenne journalière : 50 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 35 jours par an.</p>		

Tableau 5 : Valeurs limites pour le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre et les PM₁₀

L'Agence européenne pour l'environnement (AEE) a publié en septembre 2012 un rapport examinant l'exposition des citoyens aux polluants atmosphériques en Europe. La CE a promulgué l'année suivante comme *Année de l'Air* pour que le renforcement de la législation relative à la qualité de l'air soit privilégié.

Le réseau européen EMEP (European Monitoring and Evaluation Program) a été mis en place dans le cadre de la convention de la pollution atmosphérique « transfrontalière ». En France, le MERA (Mesures des retombées atmosphériques) coordonné par l'Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME), a intégré ce réseau.

3.1.2.2. Les normes Euro

Les normes européennes d'émission, appelées normes Euro, fixent des limites maximales de plus en plus strictes d'émission de polluants pour les véhicules motorisés nouvellement mis sur le marché. Ces normes ont pour but de réduire la pollution atmosphérique due au transport routier. Elles se succèdent depuis 1993 et diffèrent en fonction du type de moteur (essence, GPL, diesel). Actuellement, la législation correspond à la norme Euro 6 entrée en vigueur le premier janvier 2014. Elle limite le niveau massique d'émission de particules à 5 mg/km. Cette limitation n'a pas évolué depuis la norme Euro 5. Cependant depuis la norme Euro 5, une limitation du nombre de particules émises a été introduite. La norme Euro 6 a simplement étendu cette limitation du nombre de particules émises aux autres types de moteurs (essence et GPL).

	Date	Diesel (g/km)			
		CO	HC+NOx	NOx	PM
Euro 1	1/7/1992	2.72	0.97	0.873	0.14
Euro 2	1/7/1996	1	0.7	0.630	0.08
Euro 3	1/1/2000 1/1/2001	0.64	0.56	0.500	0.05
Euro 4	1/1/2005 1/1/2006	0.5	0.3	0.250	0.025
Euro 5	1/9/2009 1/1/2011	0.5	0.23	0.180	0.005
Euro 6	1/9/2014 1/9/2015	0.5	0.17	0.080	0.005

Tableau 6 : Evolution des valeurs limites d'émission de particules autorisées par la norme Euro pour les véhicules diesel en Europe.

Depuis 1993, les normes Euro imposent des seuils d'émissions pour les polluants primaires induits par les véhicules neufs. Ces normes diffèrent selon le type de véhicule. Aujourd'hui, la norme Euro 6 pour les véhicules lourds, en vigueur pour tous les véhicules neufs depuis le 1^{er} janvier 2014, impose la mesure séparée du NO et du NO₂, laissant présager la mise en place d'une limitation de la teneur en NO₂ pour le prochain palier.

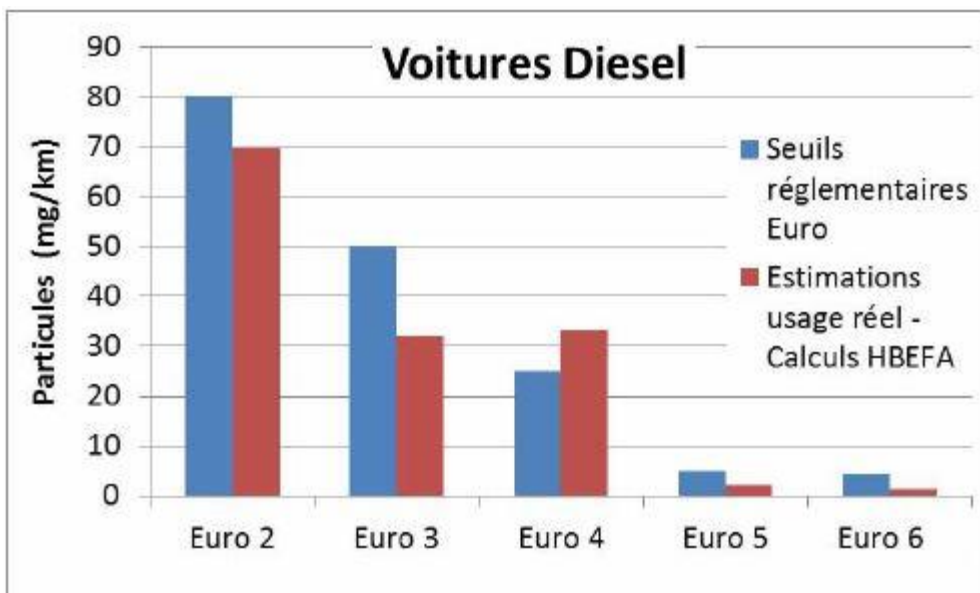


Figure 17 : Comparaison entre les seuils réglementaires Euro et les émissions calculées en usage réel suivant la méthode HBEFA [212], de l'évolution dans le temps des émissions à l'échappement de particules primaires des voitures Diesel.

La sévérité croissante des normes Euro, ayant pour conséquence la généralisation des filtres à particules, a permis une importante diminution des émissions de particules primaires des véhicules Diesel. La réduction des émissions est moins évidente pour les NO_x. Le cycle NEDC utilisé pour la vérification du respect des normes Euro n'est pas représentatif des émissions des véhicules lors de leur usage réel, ce qui conduit à sous-estimer, entre autres, les émissions de NO_x des voitures Diesel, ce qui n'est pas le cas pour les voitures essence. Ainsi, la sévérité croissante des seuils d'émissions des NO_x des voitures Diesel n'a pas permis de diminuer les émissions réelles de ces véhicules à l'usage. Les projections de performance des voitures Euro 6b devront être vérifiées en usage réel. Par ailleurs, un nouveau protocole (WLTP) d'homologation des véhicules légers en Europe sera mis en place probablement dès 2017 avec la norme Euro 6c. Celui-ci devrait garantir une meilleure adéquation entre les émissions de polluants lors de l'homologation et celles en usage réel, avec des seuils d'émissions de polluants identiques à ceux d'Euro 6b pour les véhicules légers Diesel.

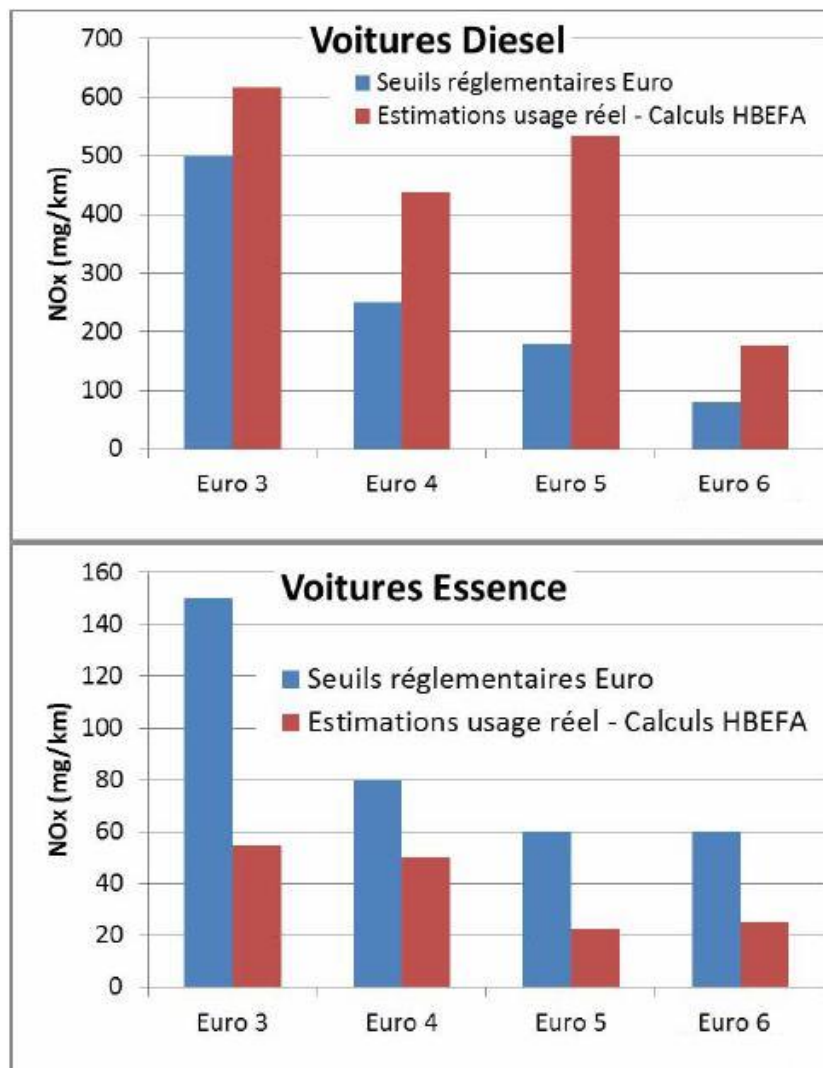


Figure 18 : Comparaison entre les seuils réglementaires Euro et les émissions calculées en usage réel suivant la méthode HBEFA [214], de l'évolution dans le temps des émissions de NO_x des voitures Diesel et essence.

3.1.3. Au niveau national

3.1.3.1. Etat

La réglementation française (décret n°2010-1250 du 21 octobre 2010) :

Elle transpose la directive 2008/50/CE du Parlement européen. Elle établit des normes de qualité de l'air concernant plus d'une dizaine de polluants. Dans le cas des PM_{2,5}, ces normes fixent des valeurs limites de 27 µg/m³ pour l'année 2012, décroissant linéairement chaque année pour atteindre 25 µg/m³ en 2015, une valeur cible de 20 µg/m³ en moyenne annuelle et un objectif de qualité de 10 µg/m³ en moyenne annuelle.

3.1.3.2. La Loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (LAURE)

Mise en place au 30 décembre 1996, elle a rendu la surveillance de la qualité de l'air obligatoire, assurée par l'État et l'aide des collectivités territoriales. Cette loi a également permis la définition

d'objectifs de qualité et l'information du public. Cette surveillance porte sur l'ensemble du territoire national depuis le 1er janvier 2000. Le ministère en charge de l'environnement met en œuvre la réglementation. Les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) ont pour mission d'assurer la surveillance opérationnelle et de diffuser les informations relatives à la qualité de l'air dans chaque région. Afin de garantir la qualité des mesures, l'État a mis en place le Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air qui est coordinateur technique national. La LAURE a mis en place l'élaboration d'un plan régional de la qualité de l'air, de plans de protection de l'atmosphère et pour les agglomérations de plus de 100 000 habitants, d'un plan de déplacement urbain (PDU). Le PDU vise à développer les transports collectifs et les modes de transport propres, à organiser le stationnement et à aménager la voirie.

3.1.3.3. Les plans de protection de l'atmosphère (PPA)

Ils définissent les objectifs et les mesures, réglementaires ou portées par les acteurs locaux, permettant de ramener les concentrations en polluants atmosphériques à un niveau inférieur aux valeurs limites réglementaires, à l'intérieur des agglomérations de plus de 250 000 habitants et des zones où les valeurs limites réglementaires sont dépassées ou risquent de l'être. Par exemple, les mesures figurant dans les PPA et prises par arrêté préfectoral portent sur :

- La réduction pérenne de la vitesse sur des tronçons autoroutiers ;
- L'interdiction des feux de forêt et de la pratique de l'écobuage dans le périmètre du PPA ;
- L'interdiction de l'utilisation de certains moyens de chauffage utilisant de la biomasse ;
- L'abaissement des valeurs limites à l'émission applicables aux installations soumises à déclaration sous la rubrique n°2910 et utilisant de la biomasse (installations de combustion).

Le Haut Conseil de la santé publique souligne que la priorité doit être donnée à la réduction des expositions chroniques. Il rappelle que la communication sur la qualité de l'air doit être régulière, l'occurrence des « pics » journaliers devant être considérée comme l'opportunité de réactiver la vigilance pour l'atteinte de cet objectif.

3.1.3.4. Les plans nationaux

3ème plan national santé environnement 2015-2019

Le plan national santé environnement (PNSE) témoigne de la volonté du gouvernement de réduire autant que possible et de façon la plus efficace les impacts des polluants et facteurs

environnementaux, dont fait partie le diesel, afin de permettre à chacun de vivre dans un environnement favorable à la santé. Le PNSE est renouvelé tous les cinq ans, comme l'indique l'article L. 1311 du code de la santé publique.

Il se compose de plusieurs objectifs, parmi lesquels les actions à mettre en place pour une meilleure qualité de l'air extérieur.

En juin 2012, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé les gaz d'échappement des moteurs comme cancérogènes certains pour l'homme, appartenant ainsi au Groupe 1. En 2013, le CIRC a classé également la pollution atmosphérique et les particules de l'air extérieur comme cancérogènes certains pour l'homme. La diminution des émissions industrielles et des véhicules a permis une forte amélioration de la situation dans le cas des métaux lourds et des oxydes de soufre. Pourtant, les concentrations dans l'air des oxydes d'azote ou de l'ozone restent tout de même élevées dans certaines zones. La pollution aux particules, notamment diesel, reste une problématique importante tant à l'échelle globale que locale, mais aussi de manière chronique ou lors des pics de pollution. La formation dans l'atmosphère de particules secondaires à partir de précurseurs tels que les oxydes d'azote, les composés organiques volatils et l'ammoniac est une réalité qui doit être prise en compte.

Au niveau des pathologies, la prévalence des allergies respiratoires comme les rhinites saisonnières ou l'asthme allergique a augmenté lors de ces 20 dernières années dans les pays industrialisés. Si la rhinite allergique constitue un facteur de risque de développement d'un asthme, elle est aussi associée à une sévérité accrue de ce dernier.

Les efforts doivent être portés sur toutes les sources d'émissions concernées, que ce soit le secteur des transports routiers et non routiers, de l'agriculture, du résidentiel et du tertiaire ou encore de l'industrie.

L'amélioration des connaissances demande d'affiner les acquis, comme les mesures et la modélisation des particules, pour les zones reconnues ayant une forte population, de nombreux dépassements, ou une topographie et météorologie singulières.

3ème plan santé au travail 2016-2020 (PST 3)

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

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

L'exposition aux fumées et gaz d'échappement diesel est aujourd'hui considérée en France comme la plus fréquente des expositions à un agent cancérigène sur le lieu de travail. Comme pour tout agent cancérigène, la priorité en matière de prévention doit être de supprimer le risque. Des mesures techniques ou organisationnelles permettent de réduire l'exposition des salariés : captage des gaz d'échappement, ventilation générale des lieux, entretien régulier des moteurs, mise en place de dispositifs dépolluants sur les véhicules (filtres à particules), isolement des postes de travail polluants et à défaut utilisation de dispositif personnels (masques, etc.).

3.1.4. La procédure d'information et d'alerte en France

La procédure interdépartementale organise une série d'actions et de mesures d'urgence afin de réduire ou de supprimer l'émission de polluants dans l'atmosphère en cas de pointe de pollution atmosphérique. L'objectif est de limiter les effets sur la santé humaine et sur l'environnement.

Elle concerne 4 polluants :

- Dioxyde de soufre (SO₂)
- Ozone (O₃)
- Dioxyde d'azote (NO₂)
- Particules (PM₁₀)

Elle comporte deux niveaux de gravité croissante.

3.1.4.1. Niveau d'information et de recommandation

Le seuil d'information correspond à un niveau de concentration de polluants dans l'atmosphère au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine de groupes particulièrement sensibles au sein de la population et qui rend nécessaires l'émission d'informations immédiates et adéquates à destination de ces groupes et des recommandations pour réduire certaines émissions.

La procédure d'information et de recommandation pour un polluant est déclenchée sur constat ou prévision du dépassement du seuil d'information et de recommandation du polluant.

Ce dernier comprend des actions d'information de la population, des recommandations sanitaires aux catégories de la population particulièrement sensibles en cas d'exposition de courte durée, ainsi que des recommandations et des mesures visant à réduire certaines des émissions polluantes, comme la recommandation faite par les autorités aux conducteurs de véhicules à moteur de limiter leur vitesse. Pour les particules, en cas de persistance sur plus de 3 jours, les autorités doivent mettre en place des mesures relevant de la procédure d'alerte.

3.1.4.2. Niveau d'alerte

Le seuil d'alerte correspond à un niveau de concentration de polluants dans l'atmosphère au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé de l'ensemble de la population ou de dégradation de l'environnement, justifiant l'intervention de mesures d'urgence.

La procédure d'alerte est déclenchée pour un polluant donné sur constat ou prévision du dépassement d'un seuil d'alerte relatif à ce polluant ou, pour les particules PM₁₀, en cas de persistance de l'épisode de pollution aux particules PM₁₀.

En plus des actions prévues au niveau d'information et de recommandation, ce niveau comprend des mesures de restriction ou de suspension des activités concourant à la pollution (industries et transports) y compris, le cas échéant, de la circulation des véhicules.

3.1.4.3. Les seuils limites des polluants atmosphériques

- **Dioxyde d'azote :**

L'objectif de qualité pour le dioxyde d'azote est de 40 µg/ m³ en moyenne annuelle civile. Le seuil d'information et de recommandation est limité à 200 µg/ m³ en moyenne horaire et le seuil d'alerte est lui de 400 µg/ m³ en moyenne horaire, dépassé pendant trois heures consécutives ou 200 µg/ m³ en moyenne horaire si la procédure d'information et de recommandation pour le dioxyde d'azote a été déclenchée la veille et le jour même et que les prévisions font craindre un nouveau risque de déclenchement pour le lendemain.

La valeur limite horaire pour la protection de la santé humaine est de 200 µg/ m³ en moyenne horaire à ne pas dépasser plus de dix-huit fois par année civile. La valeur limite annuelle pour la protection de la santé humaine est limité à 40 µg/ m³ en moyenne annuelle civile.

- **Ozone :**

Le seuil de recommandation et d'information est de $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire. Le seuil d'alerte pour une protection sanitaire pour toute la population est de $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire. Ce polluant a trois seuils de niveau d'alerte, déclenchant l'activation ou le renforcement de certaines mesures selon la gravité de l'épisode de pollution :

- 1er seuil : $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire, dépassé pendant trois heures consécutives ;
- 2e seuil : $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire, dépassé pendant trois heures consécutives ;
- 3e seuil : $360 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire.

- **Dioxyde de soufre :**

L'objectif de qualité pour le dioxyde de soufre est de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle civile. Le seuil d'information et de recommandation est limité à $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire, tandis que le seuil d'alerte est lui à $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire, dépassé pendant trois heures consécutives.

Les valeurs limites pour la protection de la santé humaine sont de $350 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaire à ne pas dépasser plus de vingt-quatre fois par année civile et $125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière à ne pas dépasser plus de trois fois par année civile.

Particules " PM₁₀ " :

L'objectif de qualité pour les particules PM₁₀ est de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle civile. Le seuil d'information et de recommandation est de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière selon les modalités de déclenchement définies par arrêté du ministre chargé de l'environnement. Le seuil d'alerte est quant à lui de $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière. Les valeurs limites pour la protection de la santé humaine sont de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière à ne pas dépasser plus de trente-cinq fois par année civile et $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne annuelle civile.

	Dioxyde d'azote (NO ₂)	Ozone (O ₃)	Dioxyde de soufre (SO ₂)	Particules (PM ₁₀)
Niveau d'information et de recommandation	200 µg/m ³ (moyenne horaire)	180 µg/m ³ (moyenne horaire)	300 µg/m ³ (moyenne horaire)	50 µg/m ³ En moyenne calculée sur la période entre 0 et 24 heures.
Niveau d'alerte	400 µg/m ³ ou 200 µg/m ³ (moyenne horaire) Si la procédure d'information et de recommandation a été déclenchée la veille et le jour même et si les prévisions font craindre un nouveau risque de déclenchement pour le lendemain	1er seuil : 240 µg/m ³ (moyenne horaire) 2e seuil : 300 µg/m ³ (moyenne horaire, dépassé pendant 3 heures consécutives) 3e seuil : 360 µg/m ³ (moyenne horaire)	500 µg/m ³ (moyenne horaire, dépassé pendant 3 heures consécutives)	80 µg/m ³ En moyenne calculée sur la période entre 0 et 24 heures

Tableau 7 : Seuils de déclenchement des niveaux d'information et d'alerte du public en cas d'épisode de pollution pour les 4 polluants concernés.

3.1.4.4. Les critères de déclenchement de la procédure

La procédure est déclenchée pour un polluant sur constat de dépassement du seuil correspondant ou sur prévision d'un risque de dépassement. Une fois la procédure déclenchée, les actions d'information, les recommandations et les mesures prises par les autorités pour réduire la pollution rentrent en vigueur pour 24 heures. Elles sont renouvelées si besoin.

La procédure est déclenchée sur :

- Un critère de superficie : dès lors qu'une surface d'au moins 100 km² au total sur la région est concernée par un dépassement de seuil d'ozone, de dioxyde d'azote et/ou de particules PM₁₀ estimé par modélisation en situation de fond.
- Un critère de population : lorsqu'au moins 10 % de la population d'un département sont concernés par un dépassement de seuils d'ozone, de dioxyde d'azote et/ou de particules PM₁₀ estimé par modélisation en situation de fond.

Pour le dioxyde de soufre, les procédures préfectorales sont déclenchées dès lors qu'un dépassement de seuils est constaté ou prévu de manière simultanée.

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

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

Depuis de nombreuses années, la connaissance des effets sanitaires de la pollution de l'air ambiant par un grand nombre de polluants chimiques est clairement objectivée ; il est ainsi établi qu'une concentration trop forte de particules ou de certains polluants présente des risques sanitaires avérés. En vue d'un appui à l'élaboration de seuils d'information et d'alerte du public pour les particules dans l'air ambiant, l'Agence a publié en 2009 un rapport sur l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine. Les conclusions de ce rapport affirmaient que les effets à court terme des particules devaient être pris en compte, mais qu'au vu des études sur le sujet la priorité devait être donnée aux effets à long terme :

« L'abaissement de la valeur moyenne de la concentration particulaire sur le long terme amènerait à un bénéfice sanitaire plus important qu'une stratégie de gestion focalisée sur les pics journaliers de pollution particulaire. »

La lutte contre la pollution chronique doit donc être privilégiée par la mise en place de mesures permanentes de maîtrise des émissions. L'enjeu reste la gestion des risques, l'état des connaissances scientifiques étant bien établi pour un très grand nombre de polluants chimiques.

Parmi ses études en cours, l'Anses évalue l'état des connaissances de la physico-chimie des particules de l'air ambiant. Le lien entre les concentrations en particules PM₁₀ et PM_{2,5} et des effets sanitaires est établi, mais on ne connaît pas de façon précise le rôle de la composition et de la granulométrie de l'aérosol particulaire. Ces éléments peuvent être très utiles pour mieux cibler les mesures de réduction relatives aux sources d'émission de particules. Par ailleurs, concernant la source « trafic routier », il est prévu de définir l'évolution rétrospective et prospective des émissions de particules selon le parc roulant français et des cycles se rapprochant d'usage réel, en considérant différents scénarios. Ces éléments pourront être mis en regard avec les données d'émission disponibles concernant les autres sources de particules.

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

3.1.4.6. Les actions de l'ADEME

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

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

L'ADEME collabore étroitement depuis 2009 avec l'Anses en étant partenaire du Programme national de recherche Environnement Santé Travail. Elle est très impliquée dans la définition et la mise en œuvre des politiques publiques en faveur de la qualité de l'air et veille à la bonne articulation entre l'objectif de réduction des émissions de GES et l'amélioration de la qualité de l'air. Elle participe ainsi à l'acquisition des connaissances nécessaires aux politiques publiques et à leur évaluation, (notamment au travers de sa participation à l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur), et soutient le développement de solutions de préservation et d'amélioration de la qualité de l'air avec des appels à projets de recherche tels que :

- PRIMEQUAL (Programme de Recherche inter organismes pour une Meilleure Qualité de l'Air à l'échelle Locale), porté par le Commissariat général au développement durable et l'ADEME,
- Cortea (COnnaisances, Réduction à la source et Traitement des Emissions dans l'Air) qui est un appel à projets de recherche de l'ADEME.

Par ailleurs, l'ADEME soutient la RDI (recherche, développement et innovation) dans le domaine de la gestion des déchets et des sites et sols pollués. Les questions de recherche en lien avec les impacts sanitaires et environnementaux sont abordées au sein d'appels à projets de recherche dédiés (Appel à projets CIDE pour le traitement des déchets et Appel à projets GESIPOL). L'ensemble de ces soutiens à la RDI vise à la mise en œuvre du programme « Qualité de l'air, impacts sur la santé et

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

4. Prévention à l'exposition au gaz d'échappement des moteurs diesel

L'exposition au gaz d'échappement des moteurs diesel peut être diminuée à l'aide de différentes mesures. Elles concernent aussi bien les lieux de travail que la vie en générale.

4.1. Prévention des professionnels et des particuliers

4.1.1. Préventions des particuliers

4.1.1.1. *Entretien du véhicule personnel*

L'entretien régulier de sa voiture par les diverses réglages, changement de pièce défectueuse, et maintenance planifiée :

- Filtre à huile
- Filtre à gasoil
- Filtre à air (filtre à air bouché = 10 % de carburant en plus)
- Réglage du ralenti
- Pompe à gasoil (ne pas modifier le réglage)
- Pression des pneus
- Galeries : surconsommation de 10 à 20 %

Une voiture mal réglée pollue jusqu'à 50 fois plus qu'une voiture bien réglée.

4.1.1.2. *Utilisation du véhicule*

Il est toujours préférable de minimiser l'utilisation de la voiture en regroupant les courses en un seul voyage ou en organisant des covoiturages. En France, 40% des déplacements font moins de 2 km. Ces trajets effectués généralement avec un moteur froid sont très pénalisants vis-à-vis de la pollution atmosphérique. Un court trajet de 500m en ville s'effectue en 8 minutes à pied. Au volant, plusieurs recommandations permettent de diminuer significativement la consommation :

- Il est conseillé de rouler doucement les premiers kilomètres. En effet, les systèmes antipollution (pots catalytiques) ne sont efficaces qu'une fois le moteur chaud. Les premiers kilomètres à moteur froid usent un moteur mal lubrifié qui consomme 50% de plus pour le premier km et 25% de plus pour le deuxième.
- Il vaut mieux éviter les encombrements, les heures de pointe et employer les axes les plus dégagés.
- Il faut éviter de créer des encombrements ou de bloquer la circulation en s'engageant dans un carrefour encombré ou en s'arrêtant en double file. Une voiture mal arrêtée, même moteur coupé, pendant 5 minutes peut générer le blocage de tout un quartier et provoquer une pollution équivalente à celle émise pour un trajet de 1500 km.

- Arrêter le moteur est un réflexe à prendre. On réalise une économie de carburant ainsi qu'une réduction du bruit et de la pollution. La consommation d'un moteur tournant au ralenti est d'environ 2 litres à l'heure. C'est uniquement le démarrage à froid qui est coûteux en termes de carburant. Une fois le moteur chaud, l'éteindre et le rallumer n'entraîne pas de surconsommation ni de pollution supplémentaire.
- Eviter une conduite agressive, brusque ou trop rapide qui entraîne une surconsommation de 30 à 40 % et donc une augmentation des émissions de polluants.
- Réduire l'usage de la climatisation qui entraîne une surconsommation de carburant allant jusqu'à 25 % en ville, et 10% sur route et donc des rejets polluants supplémentaires. Cela représente 5% de surconsommation sur l'année. Il est important de veiller à l'entretien de la climatisation.

4.1.2. Evaluation et prévention en situation professionnelle

Il est possible de remplacer les moteurs diesel par d'autres types de sources d'alimentation tout en gérant les risques liés à l'adoption de ces nouvelles sources d'alimentation. Lorsque les circonstances le permettent, il est préférable d'utiliser un carburant autre que le diesel, ainsi que des moteurs à faible taux d'émission. L'utilisation de systèmes de traitement des gaz d'échappement, comme des filtres ou des convertisseurs catalytiques, ainsi que le respect des programmes de maintenance sont également permettent également de prévenir les risques de pollution.

La disposition de l'aire de travail est importante à prendre en compte. La séparation des zones où les employés travaillent par rapport aux zones où le gaz d'échappement est produit, l'isolation d'un générateur dans un endroit séparé et aéré ou encore la création de cabines scellées et climatisées pour les employés permettent de diminuer fortement les risques d'exposition. Il est conseillé d'utiliser des contrôles administratifs, notamment en offrant aux employés des formations théoriques et pratiques au sujet de l'exposition au gaz d'échappement des moteurs diesel et de l'utilisation adéquate des mesures de contrôle.

- Éteindre les moteurs, chaque fois que les circonstances le permettent.
- Effectuer un entretien périodique des moteurs.
- Réduire le nombre d'heures de travail durant lesquelles l'exposition au gaz d'échappement se produit, au moyen de la rotation d'emplois et des horaires.
- Utiliser des équipements de protection individuelle, comme des appareils de protection respiratoire.

La prévention des risques liés aux gaz d'échappement repose sur les principes de la prévention des risques chimiques, avec application des dispositions générales de prévention liées aux agents

chimiques dangereux, en raison du classement cancérogène par le CIRC. Cela implique en priorité de chercher à supprimer le risque ou à substituer les produits ou procédés dangereux par des produits ou des procédés pas ou moins dangereux.

L'évaluation des risques doit permettre de repérer les situations de travail durant lesquelles le personnel peut être exposé aux gaz d'échappement. Les conditions d'exposition doivent être précisées et éventuellement mesurées. Les résultats de cette évaluation permettent la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles de prévention adaptées :

Expositions aux gaz d'échappement	
Supprimer le risque	<ul style="list-style-type: none"> • Choix de moteurs électriques • Placement des moteurs diesel ou thermiques des engins à l'extérieur du local de travail ou en surface en cas de travail souterrain
Diminuer le niveau des émissions polluantes	<ul style="list-style-type: none"> • Limitation du nombre de moteurs diesel ou thermiques, • Choix d'engins ou de véhicules moins polluants et entretien régulier des moteurs • Captage des gaz d'échappement au plus près de leur émission • Ventilation générale des lieux • Procédures de travail empêchant les moteurs de tourner inutilement dans les ateliers de réparation • Utilisation d'engins équipés de moteurs de dernière génération équipés de filtres à particules
Réduire le nombre de salariés exposés ainsi que les niveaux et la durée d'exposition	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement des postes de travail polluants • Cabines de péage ou de parking ventilées et placées en surpression • Rotation aux postes de travail • Contrôle régulier de l'exposition des travailleurs...

Tableau 8 : Actions en réaction à l'exposition au gaz d'échappement diesel en milieu professionnel

4.2. Les pics de pollutions

4.2.1. Définitions

À certaines périodes de l'année, surviennent des pics ou épisodes de pollution en France métropolitaine. La formation de ces pics est liée à la présence de différents facteurs comme la présence, au-delà d'un certain seuil, d'émissions polluantes tels les rejets de particules et d'oxydes d'azote liés au chauffage et aux transports routiers, la formation de polluants secondaires ou encore à cause des conditions météorologiques favorisant l'accumulation des polluants et limitant leur dispersion (vents faibles, sécheresse...).

On parle de pic de pollution de l'air lorsque le seuil d'information, de recommandation ou d'alerte définis par la réglementation nationale est dépassé ou risque d'être dépassé, pour quatre polluants atmosphériques : les PM₁₀, l'ozone (O₃), le dioxyde d'azote (NO₂) et le dioxyde de soufre (SO₂).

Le dépassement ou le risque de dépassement de l'un de ces seuils conduit au déclenchement de procédures préfectorales amenant à la mise en œuvre de diverses mesures, parmi lesquelles la diffusion des recommandations sanitaires définies par le ministère chargé de la santé, afin de protéger la santé des populations et tout particulièrement des personnes sensibles ou vulnérables.

4.2.2. Les recommandations sanitaires en cas de pic de pollution et d'alerte du public

Quand les niveaux des indicateurs de pollution dépassent certains seuils, une "*procédure de recommandations et d'alerte du public*" est déclenchée. Cette procédure organise une série d'action comme la réduction et la suppression de substances polluantes ainsi que la limitation des effets sur la santé humaine et l'environnement sous forme de :

- Communiqués d'informations
- Mesures contraignantes pour la circulation automobile (limitation de vitesse, réduction d'usage, circulation alternée, gratuité des transports en commun)

Les recommandations sanitaires sont destinées à l'ensemble de la population :

- La situation lors d'un épisode de pollution ne justifiant pas des mesures de confinement, il convient de ne pas modifier les pratiques habituelles d'aération et de ventilation.
- Il est recommandé aux patients souffrant d'une pathologie chronique, asthmatiques, insuffisants respiratoires ou cardiaques de respecter rigoureusement leur traitement de fond et suivre les recommandations de leur médecin traitant.
- Pour les enfants de moins de 15 ans, il est recommandé de ne pas modifier les déplacements mais d'éviter les activités à l'extérieur, notamment les promenades pour les plus jeunes.

- Pour les adolescents et les adultes, il convient de privilégier les activités sportives violentes à l'intérieur de locaux de type gymnase et les exercices d'endurance plutôt en extérieur. Les individus sensibles ou présentant une gêne doivent adapter leur activité physique ou la suspendre en fonction de la gêne ressentie. Dans la mesure du possible, les compétitions prévues en extérieur doivent être reportées.
- Les autres activités peuvent se dérouler normalement. Il est conseillé aux parents d'enfants asthmatiques de signaler l'asthme de leur enfant aux professionnels de santé les prenant en charge. Il est demandé au personnel s'occupant de ces enfants d'être vigilant vis-à-vis de l'apparition de symptômes évocateurs et de ne pas hésiter à prendre un avis médical.

4.2.2.1. Catégories de population ciblée

Populations vulnérables

Les personnes dites « vulnérables » sont un groupe comprenant les femmes enceintes, les nourrissons et jeunes enfants, personnes âgées de plus de 65 ans, les asthmatiques, les personnes souffrant de pathologies cardiovasculaires, ainsi que les insuffisants cardiaques ou respiratoires.

Populations sensibles

Ce groupe englobe les personnes se reconnaissant comme sensibles lors des pics de pollution et dont les symptômes apparaissent ou sont amplifiés lors de ces épisodes. Il comporte par exemple :

- Personnes diabétiques,
- Personnes immunodéprimées,
- Personnes souffrant d'affections neurologiques
- Personnes à risque cardiaque, respiratoire, ou infectieux

4.2.2.2. Messages en cas de dépassement du seuil d'information et de recommandation

Populations cibles des messages	Messages sanitaires
Populations vulnérables, populations sensibles	<ul style="list-style-type: none"> • Limitez les activités physiques et sportives intenses (dont les compétitions), autant en plein air qu'à l'intérieur. • Limitez les déplacements sur les grands axes routiers et à leurs abords, aux périodes de pointe (aux horaires éventuellement précisés au niveau local). • En cas de symptômes ou d'inquiétude, prenez conseil auprès de votre pharmacien ou consultez votre médecin ou contactez la permanence sanitaire locale lorsqu'elle est mise en place. • En cas d'épisode de pollution à l'ozone : limitez les sorties durant l'après-midi et limitez les activités physiques et sportives intenses (dont les compétitions) en plein air ; celles à l'intérieur peuvent être maintenues.
Population générale	Il n'est pas nécessaire de modifier vos activités habituelles.

Tableau 9 : Messages en cas de dépassement du seuil d'information et de recommandation

4.2.2.3. Messages en cas de dépassement du seuil d'alerte

Populations cibles des messages	Messages sanitaires
Populations vulnérables, populations sensibles	<ul style="list-style-type: none"> • Évitez les activités physiques et sportives intenses (dont les compétitions), autant en plein air qu'à l'intérieur. Reportez les activités qui demandent le plus d'effort. • Évitez les déplacements sur les grands axes routiers et à leurs abords, aux périodes de pointe (aux horaires éventuellement précisés au niveau local). • En cas de gêne respiratoire ou cardiaque (par exemple : essoufflement, sifflement, palpitations) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Prenez conseil auprès de votre pharmacien ou consultez votre médecin ou contactez la permanence sanitaire locale lorsqu'elle est mise en place ; ○ Privilégiez des sorties plus brèves et celles qui demandent le moins d'effort ; ○ Prenez conseil auprès de votre médecin pour savoir si votre traitement doit être adapté le cas échéant. • En cas d'épisode de pollution à l'ozone : évitez les sorties durant l'après-midi et évitez les activités physiques et sportives intenses en plein air ; celles peu intenses à l'intérieur peuvent être maintenues.
Population générale	<ul style="list-style-type: none"> • Réduisez les activités physiques et sportives intenses (dont les compétitions). Cependant, en cas d'épisode de pollution à l'ozone, les activités physiques et sportives intenses (dont les compétitions) à l'intérieur peuvent être maintenues. • En cas de gêne respiratoire ou cardiaque (par exemple : essoufflement, sifflements, palpitations), prenez conseil auprès de votre pharmacien ou consultez votre médecin ou contactez la permanence sanitaire locale lorsqu'elle est mise en place.

Tableau 10 : Messages en cas de dépassement du seuil d'alerte

Ces messages sanitaires sont issus de l'arrêté du 20 août 2014 relatif aux recommandations sanitaires en vue de prévenir les effets de la pollution de l'air sur la santé.

Des informations sur la qualité de l'air local sont disponibles sur le site Internet de la Fédération des associations de surveillance de la qualité de l'air, présentes dans chaque région.

4.2.3. Questions fréquentes en cas de pic (ou épisode) de pollution de l'air

A quels moments de la journée les épisodes de pollution sont-ils les plus forts ?

Pour l'ozone, les pics de pollution s'observent en général en cours ou en fin d'après-midi, lorsque les conditions de température et d'ensoleillement sont les plus favorables à sa formation. Pour le dioxyde d'azote, ces épisodes ont généralement lieu en cours de matinée ou le soir, notamment lors des pointes de trafic. Les épisodes de pollution aux particules peuvent avoir lieu dans les deux cas.

Faut-il continuer à aérer ?

En cas de pic (ou épisode) de pollution de l'air, il est recommandé de ne pas modifier les pratiques habituelles d'aération et de ventilation car :

- La situation lors d'un épisode « habituel » de pollution, c'est-à-dire en dehors de situations spécifiques telles qu'un accident industriel, ne justifie pas des mesures de confinement ;
- L'aération et la ventilation permettent de réduire la pollution de l'air à l'intérieur des bâtiments. Celle-ci provient à la fois de diverses sources de pollution à l'intérieur des bâtiments ainsi que du transfert d'une partie de la pollution de l'air provenant de l'air extérieur.

De manière générale, il est recommandé d'aérer et de ventiler aux périodes de la journée les moins polluées.

Peut-on continuer à faire du vélo ou du jogging ?

Des études françaises ont mis en évidence que les bénéfices pour la santé liés à l'augmentation d'activité physique générée étaient largement supérieurs aux risques induits et cela même si en pédalant on peut être plus exposé à la pollution de l'air. Ce constat vaut aussi bien pour la pratique du vélo en ville que pour d'autres activités physiques ou sportives telles que le jogging.

Ainsi, les recommandations sanitaires relatives à la pratique d'activité physique en cas de dépassement des seuils d'information et d'alerte, s'appliquent à la pratique du vélo ou au jogging :

- Les personnes vulnérables et sensibles doivent limiter les activités physiques d'intensité élevée en cas de dépassement des seuils d'information et les éviter en cas de dépassement des seuils d'alerte. La pratique d'activités physiques modérées, dont le vélo, est donc possible en cas d'épisode de pollution.
- Concernant la population générale, il n'est pas nécessaire qu'elle change ses activités en cas de dépassement des seuils d'information. En cas de dépassement des seuils d'alerte, il est

recommandé à la population générale de réduire les activités physiques d'intensité élevée. La pratique d'activités physiques d'intensité modérée est possible en cas d'épisode de pollution.

Selon l'OMS, on définit l'activité physique d'intensité modérée comme toute activité demandant un effort moyen et accélérant sensiblement la fréquence cardiaque. L'activité physique d'intensité élevée concerne toute activité demandant un effort important : le souffle se raccourcit et la fréquence cardiaque s'accélère considérablement.

La pratique éventuelle de ces activités physiques lors d'un épisode de pollution doit être privilégiée dans des secteurs à l'écart des sources majeures de pollution telles que les grands axes routiers et pendant les moments de la journée où le niveau de pollution est le moins élevé, quelle que soit la population concernée.

Pourquoi n'est-il pas recommandé pour la population générale en bonne santé d'arrêter toute activité physique ou sportive ?

Quels que soient l'âge et le sexe, les bénéfices pour la santé de l'activité physique ou sportive sont aujourd'hui clairement avérés. La pratique régulière d'une activité physique ou sportive, même d'intensité modérée, diminue la mortalité et augmente la qualité de vie. C'est un facteur majeur de prévention des principales pathologies chroniques, de prévention de l'ostéoporose, de maintien de l'autonomie des personnes âgées et d'amélioration de la santé mentale (lutte contre l'anxiété, la dépression). Elle aide au contrôle du poids corporel chez l'adulte et l'enfant, ainsi qu'à la croissance chez l'enfant et l'adolescent.

En France, les concentrations de polluants observées dans l'air y compris pendant les épisodes de pollution ne remettent pas en cause les bénéfices de la pratique régulière d'activité physique. Cependant, comme les personnes pratiquant une activité physique inhalent un plus grand volume d'air selon l'intensité de l'activité pratiquée ou l'état de santé de la personne, elles absorbent potentiellement une plus grande quantité de polluants de l'air. Il est donc préférable de pratiquer les activités physiques le plus possible à l'écart des sources majeures de pollution.

Peut-on maintenir les sorties des nourrissons et des jeunes enfants ainsi que les activités physiques ou sportives des enfants et adolescents ?

1) En cas de dépassement des seuils d'information et de recommandation fixés par la réglementation

En cas de dépassement des seuils d'information et de recommandation fixés pour les polluants suivants :	Particules de taille inférieure à 10 micromètres (PM ₁₀) Dioxyde d'azote (NO ₂) Dioxyde de soufre (SO ₂)	Ozone (O ₃)
Nourrissons : Est-ce que l'on peut maintenir leurs sorties ?	Les sorties à l'extérieur des nourrissons peuvent être maintenues. Il est cependant recommandé de les limiter à proximité des sources majeures de pollution telles que les grands axes routiers et pendant les moments de la journée où le niveau de pollution est le plus élevé, souvent en début de matinée et en soirée.	Les sorties à l'extérieur des nourrissons peuvent être maintenues. Il est cependant recommandé de les limiter dans la durée aux moments de la journée où le niveau de pollution est le plus élevé, souvent au milieu ou en fin d'après-midi.
Jeunes enfants, enfants et adolescents : Est-ce que l'on peut maintenir leurs sorties et activités physiques ou sportives ?	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée doivent être limitées, autant en plein air qu'à l'intérieur. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues.	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée en plein air doivent être limitées, celles à l'intérieur peuvent être maintenues. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.
Adultes vulnérables ou sensibles : Est-ce que l'on peut maintenir leurs sorties et activités physiques ou sportives ?	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée doivent être limitées, autant en plein air qu'à l'intérieur. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée en plein air doivent être limitées, celles à l'intérieur peuvent être maintenues. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.
Population générale	Il n'est pas nécessaire de modifier les activités habituelles, notamment la pratique d'activité physique ou sportive quelle que soit l'intensité, à l'intérieur comme à l'extérieur.	Il n'est pas nécessaire de modifier les activités habituelles, notamment la pratique d'activité physique ou sportive quelle que soit l'intensité, à l'intérieur comme à l'extérieur.

Tableau 11 : Mesures adaptées à la population en cas de dépassement des seuils d'information et de recommandation fixés par la réglementation

Dans tous les cas, il est recommandé de les limiter dans la durée à proximité des sources majeures de pollution telles que les grands axes routiers et pendant les moments de la journée où le niveau de pollution est le plus élevé.

2) En cas de dépassement des seuils d'alerte fixés par la réglementation

En cas de dépassement (prévu ou constaté) des seuils d'alerte fixés pour les polluants suivants :	Particules de taille inférieure à 10 micromètres (PM ₁₀) Dioxyde d'azote (NO ₂) Dioxyde de soufre (SO ₂)	Ozone (O ₃)
Nourrissons : Est-ce que l'on peut maintenir leurs sorties ?	Les sorties à l'extérieur des nourrissons peuvent être maintenues.	Les sorties à l'extérieur des nourrissons peuvent être maintenues.
Jeunes enfants, enfants et adolescents : Est-ce que l'on peut maintenir leurs sorties et activités physiques ou sportives ?	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée doivent être évitées, autant en plein air qu'à l'intérieur. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée doivent être évitées, autant en plein air qu'à l'intérieur. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.
Adultes vulnérables ou sensibles : Est-ce que l'on peut maintenir leurs sorties et activités physiques ou sportives ?	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée doivent être évitées, autant en plein air qu'à l'intérieur. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée doivent être évitées, autant en plein air qu'à l'intérieur. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.
Population générale	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée doivent être réduites, autant en plein air qu'à l'intérieur. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.	Les activités physiques et sportives d'intensité élevée en plein air doivent être réduites, celles à l'intérieur peuvent être maintenues. Les activités physiques d'intensité faible ou modérée peuvent être maintenues, à l'intérieur comme à l'extérieur.

Tableau 12 : Mesures adaptées à la population en cas de dépassement des seuils d'alerte fixés par la réglementation

Cependant, il est recommandé de les limiter dans la durée et d'éviter autant que possible les sorties à proximité des sources majeures de pollution telles que les grands axes routiers et pendant les moments de la journée où le niveau de pollution est le plus élevé.

Est-on également exposé à l'intérieur de son véhicule ? Faut-il plutôt rouler vitres ouvertes ou vitres fermées ?

Des études comparant la qualité de l'air dans différents moyens de transport ont montré que, dans nos régions, les automobilistes sont plus exposés à la pollution de l'air que les piétons et les cyclistes, car à l'intérieur des véhicules, le faible volume d'air dans l'habitacle entraîne la concentration des polluants venant de l'extérieur et de ceux émis dans l'habitacle du véhicule (et cela d'autant plus que les prises d'air des systèmes d'aération des véhicules se situent au même niveau que les pots d'échappement et donc « absorbent » pour partie la pollution émise par les véhicules voisins). Ainsi, l'habitacle du véhicule ne protège pas de la pollution de l'air présente à l'extérieur de ce dernier.

De manière générale, il est recommandé d'aérer régulièrement son véhicule pour réduire la concentration des polluants à l'intérieur. En cas d'épisode de pollution de l'air ou en dehors de tels épisodes, il est préférable d'éviter d'aérer son véhicule à proximité d'autres sources de pollution, par exemple en zone de trafic dense ou dans les tunnels, et pendant les moments de la journée où le niveau de pollution est le plus élevé.

En ville, dois-je porter un masque contre la pollution ?

Il faut savoir que les masques chirurgicaux ou les foulards ne sont pas plus efficaces que le nez (qui joue un rôle de « filtre naturel »). Seuls les masques avec filtre à charbon peuvent avoir une certaine efficacité bien qu'ils n'arrêtent ni les particules fines ni de nombreux gaz. De toute manière, le port du masque ne peut s'envisager que lors des pics de pollution, il ne protège donc pas des effets de la pollution de fond. Il existe des masques destinés à certaines pollutions professionnelles (solvants, poussières), mais ces masques sont efficaces contre des émanations spécifiques et ne constituent pas une protection contre la pollution urbaine.

4.3. Coût de la pollution en France

La pollution de l'air n'est pas qu'un problème de santé publique, c'est aussi un problème socio-économique. Si l'impact sanitaire de la pollution de l'air est connu et sujet de nombreuses études, le coût économique et financier n'est pas suffisamment considéré par les pouvoirs publics, les entreprises et les citoyens. La pollution de l'air présente un coût majeur pour notre économie.

Le coût de la pollution de l'air est en premier lieu d'aspect sanitaire. Elle a un coût marchand, directement imputable en termes de richesse nationale avec un impact sur le Produit Intérieur Brut (PIB). Ce coût se mesure à travers les dépenses de santé remboursées par l'assurance maladie afin de prendre en charge les pathologies imputables à la pollution de l'air. Les dépenses concernent des hospitalisations, des soins en pharmacie d'officine ou le versement d'indemnités journalières. Ajouté à cette liste, l'absentéisme et la perte de productivité sont également associés au coût pour l'économie.

La pollution de l'air a aussi un impact ne concernant pas les finances publiques. Il s'agit du coût social ou socio-économique. Ce coût n'est pas pris en compte par le système économique et s'évalue à partir des pertes de bien-être pour la société causées par les pathologies et les décès prématurés.

La pollution de l'air présente un coût non sanitaire non négligeable, bien que difficilement mesurable. Les conséquences néfastes de la pollution de l'air ne se réduisent pas aux effets sur la santé humaine. Les polluants de l'air sont également responsables d'impacts négatifs se traduisant par une baisse du rendement agricole, une perte de biodiversité, la dégradation et d'érosion des infrastructures. Plusieurs coûts indirects sont associés à la lutte contre la pollution de l'air, comme les dépenses liées aux activités de prévention et de recherche menées par l'administration ou par les agences sanitaires comme l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) ou par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), les dépenses de surveillance de la qualité de l'air ou le coût pour les entreprises respectant les réglementations et normes concernant la qualité de l'air.

4.3.1. Un coût majeur

Les travaux de recherche de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) [215] et du Commissariat Général de Développement Durable (CGDD) évaluent entre 1 et 2 milliards d'euros par an le coût pour le système de santé français des traitements des pathologies associées à la pollution de l'air. Ces chiffres représentent entre 15 % et 30 % du déficit de la sécurité sociale concernant les traitements des pathologies. Dans ce coût, les indemnités journalières versées en cas d'arrêt de travail s'évaluent à 165 millions d'euros par an. De

son côté, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) a mesuré le coût des maladies professionnelles liées à la pollution de l'air. Il s'élève à environ 1 milliard d'euros par an.

Ainsi, en tenant compte des différentes limites présentées, le coût sanitaire de la pollution de l'air peut être estimé, avec les seules données à disposition, à 3 milliards d'euros par an pour la sécurité sociale. Le coût socio-économique dû à la mortalité et à la morbidité fait l'objet de chiffrages très approximatifs suivant les méthodes employées afin de calculer les impacts sanitaires observés et les valeurs monétaires liées à la perte de vie ou aux années de vie perdues.

Si plusieurs études ont mesuré le coût sanitaire de la pollution de l'air en France, très peu ont cherché à quantifier les coûts non sanitaires, principalement en raison du manque de données scientifiques disponibles. Toutefois, en croisant les données de plusieurs études ayant monétarisé l'impact de la pollution de l'air sur les rendements agricoles et sur les bâtiments et en prenant en compte les coûts liés aux politiques de prévention et de surveillance de la qualité de l'air, une première estimation évalue le coût non sanitaire de la pollution de l'air à 4,3 milliards d'euros par an au minimum.

4.3.2. Un coût sous-évalué

Malgré toutes ces données, il demeure de nombreuses incertitudes qui conduisent à une sous-évaluation du coût total que représente cette pollution pour l'économie et la société. Les limites du calcul du coût de la pollution de l'air sont de plusieurs ordres.

Une des difficultés réside dans l'appréhension des effets à long terme de l'exposition aux polluants de l'air. Elle a en effet à la fois des impacts sanitaires à court et à long terme. En général, les effets sanitaires à court terme surviennent dans les heures ou les jours qui suivent une exposition à la pollution atmosphérique. Les effets à long terme, appelés aussi « effets chroniques », sont le fruit d'une exposition à long terme à la pollution atmosphérique [216]. Des études de cohorte permettent de mesurer ces effets à long terme et de suivre des populations sur une longue période afin de comparer la mortalité et la morbidité suivant les niveaux de pollution.

D'autre part, l'effet « cocktail » des différents polluants de l'air n'est pas pris en compte dans les différentes études épidémiologiques menées. Chaque polluant fait en effet l'objet d'une évaluation individuelle. Pourtant, tout au long de la journée, la population est exposée à de nombreux polluants de l'air extérieur et intérieur, avec des interactions pouvant conduire à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, à court ou long terme.

Les effets non sanitaires de la pollution de l'air et leur coût sont encore peu documentés. Ce n'est que récemment que des études ont montré l'impact de la pollution de l'air sur les rendements

agricoles, à l'instar de la pollution par l'ozone sur le blé. Mais ces études concernent un nombre très restreint de cultures, ne permettant pas de mesurer le coût global associé à ces pertes de production. De même, la dégradation des bâtiments par la pollution particulaire et le coût de leur restauration n'est pas mesuré de manière spécifique.

Il existe également un lien entre pollution de l'air et pollution de l'eau dû à la porosité des milieux. Le phénomène de ruissellement implique ainsi que des polluants de l'air se retrouvent dans les eaux. Or, donner un coût à ces interactions est très compliqué.

Il apparaît ainsi que les coûts estimés par les études actuelles sont très inférieurs au coût réel de la pollution de l'air. Le renforcement des connaissances scientifique paraît donc nécessaire, comme la mesure du coût des effets sanitaires des polluants de l'air. De ce fait, de nombreuses études ayant permis la collecte de données anciennes méritent d'être actualisées. L'amélioration des connaissances conduira vraisemblablement à réviser à la hausse le coût associé à la pollution de l'air.

4.3.3. Les bénéfices économiques associés à la lutte contre la pollution de l'air

Mesurer le coût économique et financier de la pollution de l'air constitue une indication importante pour le décideur public. Cela lui permet de mettre en perspective ce coût par rapport aux bénéfices pour la collectivité qui peuvent être associés aux mesures visant à limiter l'émission de polluants dans l'air. La lutte contre la pollution de l'air permet une amélioration significative de l'état de santé de la population et la réduction des coûts qui lui sont associés de telle sorte que les bénéfices d'une réduction de la pollution seraient plus élevés que les coûts des mesures nécessaires pour l'obtenir.

Dans le cadre du projet européen Aphekom, l'InVS a comparé l'état de santé de la population de neuf villes françaises avec celui qu'il aurait été si les niveaux de pollution due à l'ozone et aux particules fines avaient respecté les valeurs guides de l'OMS pendant la période étudiée (2004-2006). Les résultats mettent en évidence que, s'agissant des impacts à court terme de l'ozone et des PM₁₀, le respect de ces valeurs aurait permis de différer 311 décès et d'éviter plus de 1000 hospitalisations pour causes cardiaque et respiratoire par an, pour un gain économique estimé à plus de 30 millions d'euros [216]. Concernant les effets à long terme des PM_{2,5}, cela aurait conduit à différer près de 3000 décès pour un gain évalué à 4,8 milliards d'euros [216].

Cette étude a également mis en avant l'effet bénéfique qu'a eu la politique européenne de réduction de la teneur en dioxyde de soufre des carburants dans les années 1990. Cette réduction a entraîné une diminution des concentrations de dioxyde de soufre dans l'atmosphère et des décès prématurés qui leurs étaient associés. L'étude a permis de mettre en évidence qu'en France, depuis 2000, 679 décès prématurés sont évités chaque année du fait de la mise en place de la directive européenne destinée à réduire la teneur en soufre dans les carburants liquides. L'évaluation économique de ces

décès s'élève à environ 60 millions d'euros par an, avec 95% de probabilité que la vraie valeur soit comprise entre 20,5 millions d'euros et 97 millions d'euros [216].

La Commission européenne a adopté le 19 décembre 2013 un nouveau programme, *Clean Air Policy Package*, constitué d'une communication et de deux propositions législatives dont l'une prévoit de réviser la directive de 2001 fixant des plafonds d'émission nationaux pour certains polluants atmosphériques dite directive « NEC » (*National Emission Ceilings*), afin de rendre ces plafonds plus contraignants en 2030 et de prévoir des engagements de réduction des émissions contraignants pour les particules fines (PM_{2,5}) et le méthane (CH₄)[217].

Une étude visant à quantifier l'impact économique, social et environnemental des mesures de réduction des émissions polluantes prévues [218] a permis d'estimer les coûts et les bénéfices économiques directs et indirects associés à la baisse des plafonds d'émission proposée. Une telle réduction aurait un coût de 3,3 milliards d'euros par an, résultant en grande partie des efforts devant être mis en place par les secteurs polluants concernés. Ces efforts se traduiraient par une perte de compétitivité et une légère réduction de la consommation finale. De tels engagements entraîneraient une baisse des coûts externes totaux de la pollution atmosphérique de 40 milliards d'euros, ainsi que des avantages économiques directs s'élevant à plus de 2,8 milliards d'euros par an, dont : 1,85 milliard d'euros du fait de la diminution des pertes de productivité du travail, 550 millions d'euros grâce à la baisse des dépenses de santé, 230 millions d'euros en raison de la moindre perte de rendements agricoles et 120 millions d'euros du fait de la diminution des dommages aux bâtiments. Les impacts sur la santé seraient réduits de 52 % par rapport à 2005.

L'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) a élaboré des modélisations afin de mesurer le rapport coûts-bénéfices des stratégies de gestion de la pollution atmosphérique à partir des différents scénarios européens retenus lors de la révision de la directive NEC. L'Ineris a ainsi évalué les impacts sanitaires en France associés aux niveaux d'émission correspondant à ces scénarios en 2030 et a comparé les bénéfices sanitaires qui en résultent aux coûts additionnels des mesures de réduction des émissions.

Les 4 scénarios modélisés par l'Ineris sont les suivants :

- **Scénario A** : les émissions des Etats membres de l'Union européenne en 2030 sont similaires à celles de 2005 ;
- **Scénario B** : les Etats membres appliquent en 2030 la réglementation en vigueur actuellement ;

- **Scénario C** : la France respecte en 2030 les objectifs proposés par la Commission européenne pour la révision de la directive NEC, tandis que les 27 autres Etats membres restent aux niveaux d'émissions correspondant à la réglementation en vigueur ;
- **Scénario D** : tous les Etats membres respectent, en 2030, les nouveaux objectifs NEC.

	Scénario A	Scénario B	Scénario C	Scénario D
PM_{2,5}	271	169	140.7	140.7
NO_x	1351.4	440.9	401.3	401.3
SO₂	443.7	116.7	96.9	96.9
COV	1117	591.4	556	556
NH₃	674.8	638.8	476	476

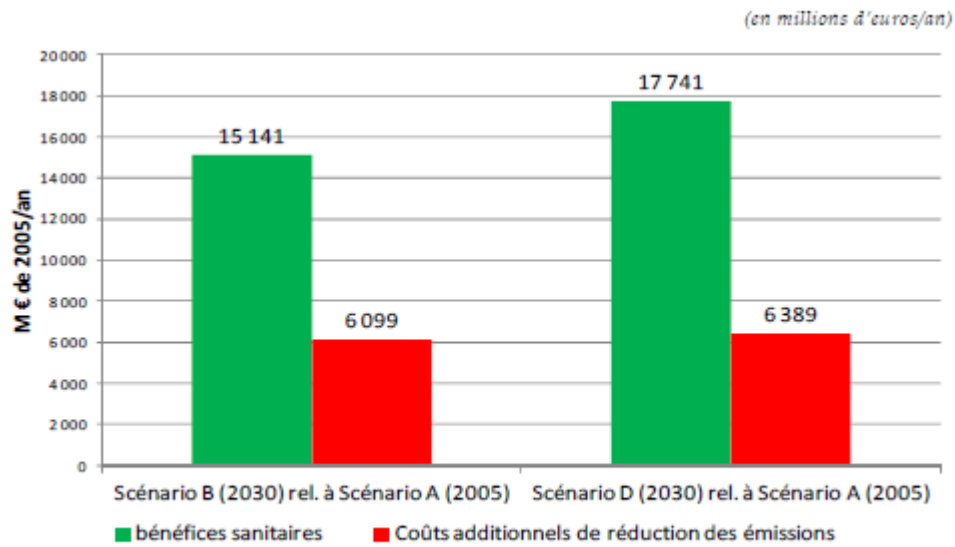
Exprimé en kilotonnes

Source : Ineris, 2014

Tableau 13 : Niveaux d'émission de PM_{2,5}, de NO_x, de SO₂, de COV et de NH₃ en France, selon les 4 scénarios

L'Ineris a conclu que la mise en œuvre de la réglementation en vigueur dans l'ensemble des Etats membres (scénario B) réduirait les dommages sanitaires de 43 % en 2030 par rapport à 2005, et que la mise en œuvre de la réglementation en vigueur au respect des nouveaux objectifs NEC (scénario D) réduirait les dommages sanitaires d'environ 13 %.

Ainsi en 2030, le respect des nouveaux plafonds d'émission nationaux proposés dans le cadre de la révision de la directive NEC pourrait induire, en France, des bénéfices sanitaires annuels de l'ordre de 17,7 milliards d'euros, pour un coût des mesures de réduction estimé à 6,4 milliards d'euros par an. Quant au respect de la réglementation en vigueur, il permettrait des bénéfices sanitaires de 15 milliards d'euros pour un coût de 6 milliards d'euros.



Source : Ineris, 2014

Figure 19 : Diagramme interprétant les scénarios A, B, C et D d'après l'Ineris. Bénéfices et coûts additionnels en France des stratégies de gestion de la qualité de l'air à l'horizon 2030.

Ces différents résultats, qui mettent en évidence un ratio coût/bénéfice très avantageux, encouragent donc la mise en œuvre de politiques publiques d'amélioration de la qualité de l'air volontaristes.

Conclusion

Que faut-il penser du diesel ?

La pollution particulaire n'est pas la seule cause de pollution en rapport avec la motorisation diesel. L'autre pollution assez spécifique est le NO₂ dont une large quantité est émise par les moteurs diesel. Les NO_x ont diminué au cours des 30 dernières années, pourtant le rapport NO₂ /NO, lui, a fortement augmenté. C'est un traceur étroitement lié à la pollution par les moteurs diesel. Un moteur diesel rejette 5 fois plus de NO₂ qu'un moteur essence.

Le dioxyde d'azote est un fort irritant bronchique et ce composé est à l'origine de deux polluants secondaires préoccupants, l'ozone et le NO₂. L'ozone est un polluant fort irritant des voies aériennes et des muqueuses, surtout présent en été lors d'épisodes d'inversion de température. C'est également un polluant secondaire issu de la réaction des ultraviolets sur des polluants primaires. L'augmentation des concentrations moyennes d'ozone est parallèle à la hausse du trafic utilisant le diesel, tandis que d'autres polluants sont réduits, notamment ceux provenant des moteurs essence (SO₂, CO, COV).

Les dangers des composés issus des gaz d'échappement des moteurs diesel ne sont plus à prouver. Même si les Français semblent mesurer les enjeux sanitaires et économiques, le pharmacien joue un rôle important lors des pics de pollution : d'une part en rappelant aux patients sensibles et vulnérables l'importance de l'observance du schéma thérapeutique mis en place, d'autre part en le sensibilisant sur l'importance de changer ses habitudes au quotidien afin d'éviter la survenue de ces épisodes.

Mauvaise qualité de l'air ? Les conseils à donner aux patients concernant la pollution atmosphérique

Il n'est pas question de dramatiser la situation. Certes, la pollution atmosphérique demeure un important enjeu de santé publique en France. Pourtant, elle reste bien moindre que celle à l'époque de nos parents et nos aïeux. Aujourd'hui, ces situations de pollution lourde qui ont fait beaucoup de victimes jusque dans les années 1970–1980 ne sont plus d'actualité. Ces épisodes catastrophiques font par contre l'actualité dans les grandes mégapoles des pays émergents et en développement d'Asie du Sud et du Sud-Est ou d'Afrique.

En définitive, la pollution a changé de nature. Les émissions de l'industrie lourde ont été remplacées par celles des millions de pots d'échappement diesel de véhicules, les polluants prédominant étant

les particules fines résultant de transformations photochimiques dans l'air. Ce sont le chauffage des bâtiments et le trafic automobile qui sont les principales sources de pollution dans nos villes. Il est donc important de rappeler au client qu'il existe des alternatives à la voiture comme la marche, le vélo, les transports en commun...

Pics ou pollution de fond ?

Contrairement à ce que suggèrent les brusques montées de température médiatique à l'occasion de pics de pollution, c'est bien la pollution « de fond » qui a les impacts sanitaires les plus forts. C'est en réduisant cette pollution de fond que l'on est le plus efficace pour éviter ou réduire la fréquence des épisodes de pics.

Pour autant, il est du devoir du pharmacien d'officine de sensibiliser les patients à l'occasion des épisodes car certains sont plus vulnérables que d'autres. On entend par là les personnes souffrant de pathologies cardiovasculaires, insuffisants cardiaques ou respiratoires, les asthmatiques, mais également les femmes enceintes, les nourrissons et les jeunes enfants ainsi que toute personne considérée comme sensible et dont les symptômes apparaissent ou sont amplifiés lors de tels épisodes. Il est du devoir du pharmacien d'inviter ses patients et leurs proches à s'identifier ainsi afin d'agir en conséquence lorsque les messages d'information ou d'alerte sont diffusés. Le conseil à prodiguer est de réduire les activités physiques et sportives « intenses » et limiter les déplacements aux abords des grands axes routiers. Il faut veiller à ce que les patients sous traitement suivent leur prescription et leur rappeler de consulter si des symptômes apparaissent. L'éducation thérapeutique peut être abordée avec le patient afin de vérifier s'il est observant.

Les patients sont également des citoyens

Le but n'est pas d'agir seulement durant les pics de pollution. La pollution atmosphérique est la conséquence de choix et de non-choix. Il s'agit de choix que font les élus au cours de leur mandat et qui engagent les générations futures. Ces élus sont sensibles aux questions et remontrances de leurs électeurs. Les patients sont ces électeurs et leur expliquer qu'une cause de leur mal-être réside dans l'air qu'ils respirent et qu'en dénoncer les sources peut à terme s'avérer bien plus pertinent que de rajouter une ligne sur l'ordonnance.

Bibliographie

- 1- Borm PJA, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, et al. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. Part Fibre Toxicol. 2006;3:11..
- 2- Masclat P., Cachier H. (1998), « L'aérosol atmosphérique, caractéristiques physico-chimiques », Analisis Magazine.
- 3- Institute for Environment and Sustainability, Joint Research Centre, European Commission (Marelli L.), (2007), « Contribution of natural sources to air pollution levels in the EU – a technical basis for the development of guidance for the Member States », EUR 22779 EN.
- 4- Vassilakos C, Saraga D, Maggos T, Michopoulos J, Pateraki S, Helmis CG. Temporal variations of PM_{2.5} in the ambient air of a suburban site in Athens, Greece. Sci Total Environ. 2005 Oct 15;349(1-3):223–31.
- 5- Dordevic D., Vukmirovic Z., Tosic I., Unkasevic M. (2004), « Contribution of dust transport and resuspension to particulate matter levels in the Mediterranean atmosphere », Atmospheric environment, 38, 3637-3645.
- 6- Thorpe A., Harrison R., Boulter P., McCrae I. (2007), « Estimation of particle resuspension source strength on a major London Road », Atmospheric environment, 41, 8007-8020.
- 7- Choi J-H, Kim J-S, Kim Y-C, Kim Y-S, Chung N-H, Cho M-H. Comparative study of PM_{2.5} - and PM₁₀ - induced oxidative stress in rat lung epithelial cells. J Vet Sci. 2004 Mar;5(1):11–8.
- 8- Donaldson K, Stone V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. Ann Dell'Istituto Super Sanità. 2003;39(3):405–10.
- 9- Borm PJA, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, et al. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. Part Fibre Toxicol. 2006;3:11.
- 10- MacNee W, Donaldson K. Mechanism of lung injury caused by PM₁₀ and ultrafine particles with special reference to COPD. Eur Respir J Suppl. 2003 May;40:47s – 51s.

- 11- Monn C, Becker S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM_{2.5}) and coarse particles (PM_{10-2.5}) in outdoor and indoor air. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1999 Mar 15;155(3):245–52.
- 12- Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schürch S, Kreyling W, Schulz H, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect.* 2005 Nov;113(11):1555–60.
- 13- Anderson M, Svartengren M, Philipson K, Camner P. Regional human lung deposition studied by repeated investigations. *J Aerosol Sci.* 1988;19(7):1121–4.
- 14- Löndahl J, Swietlicki E, Rissler J, Bengtsson A, Boman C, Blomberg A, et al. Experimental determination of the respiratory tract deposition of diesel combustion particles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Part Fibre Toxicol.* 2012;9:30.
- 15- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect.* 2005 Jul;113(7):823–39.
- 16- Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Feb;115(2):221–8; quiz 229.
- 17- Kittelson DB. Engines and nanoparticles: a review. *J Aerosol Sci.* 1998 Jun 1;29(5–6):575–88.
- 18- Imrich A, Ning Y, Kobzik L. Insoluble components of concentrated air particles mediate alveolar macrophage responses in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000 Sep 1;167(2):140–50.
- 19- Ormstad H, Johansen BV, Gaarder PI. Airborne house dust particles and diesel exhaust particles as allergen carriers. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 1998 Jun;28(6):702–8.
- 20- Fajersztajn L, Veras M, Barrozo LV, Saldiva P. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Sep;13(9):674–8.
- 21- La pollution près du trafic : http://www.airparif.asso.fr/_pdf/publications/NUMERO39.pdf
- 22- Émissions de particules des véhicules routiers. Avis de l'ADEME (03/12/2012). <http://www2.ademe.fr/>

- 23- Filleul L et coll. Twenty five year mortality and air pollution : results from the French PAARC survey. *Occup. Environ. Med.* 2005 ;62 :453-60.
- 24- Résumé des résultats du projet Aphekom 2008-2011—InVS : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8434
- 25- Pope CA et coll. Ischemic Heart Disease Events Triggered by Short-Term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *Circulation* 2006; 114:2443-2448.
- 26- Crouse DL, et coll. Risk of nonaccidental and cardiovascular mortality in relation to long-term exposure to low concentrations of fine particulate matter: a Canadian national-level cohort study. *Envr Health Perspect* 2012; 120(5):708-14.
- 27- Guarnieri M., Balmes J. Outdoor air pollution and asthma *Lancet* 2014 ; 383 : 1581-1592
- 28- Khayath N., de Blay F. BPCO et environnement intérieur *Rev Mal Respir* 2016
- 29- Kubesch N.J., de Nazelle A., Westerdahl D., et al. Respiratory and inflammation responses to short-term exposure to traffic-related air pollution with and without moderate physical activity *Occup Environ Med* 2015
- 30- Annesi-Maesano I., Dab W. Pollution atmosphérique et poumon : approche épidémiologique *Med Sci (Paris)* 2006
- 31- Pénard-Morand C., Annesi-Maesano I. Maladies allergiques et respiratoires et pollution atmosphérique extérieure *Rev Mal Respir* 2008
- 32- Dab W., Ségala C., Dor F., et al. Air pollution and health: correlation or causality? The case of the relationship between exposure to particles and cardiopulmonary mortality *J Air Waste Management Assoc* 2001
- 33- Pénard-Morand C., Raheison C., Charpin D., et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children *Eur Respir J* 2010
- 34- Jerrett M., Burnett R.T., Pope C.A., et al. Long-term ozone exposure and mortality *N Engl J Med* 2009

- 35- Chen H., Goldberg M.S., Villeneuve P.J. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases *Rev Environ Health* 2008.
- 36- Ichinose T, Takano H, Miyabara Y, Yanagisawa R, Sagai M: Murine strain differences in allergic airway inflammation and immunoglobulin production by a combination of antigen and diesel exhaust particles. *Toxicology* 1997; 122: 183-92.
- 37- Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imaoka K, Sagai M: Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 36-42.
- 38- Miyabara Y, Takano H, Ichinose T, Lim HB, Sagai M: Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1138-44.
- 39- Kumagai Y, Arimoto T, Shinyashiki M, Shimojo N, Nakai Y, Yoshikawa T, Sagai M: Generation of reactive oxygen species during interaction of diesel exhaust particle components with NADPH-cytochrome P450 reductase and involvement of the bioactivation in the DNA damage. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 479-87.
- 40- Takano H, Ichinose T, Miyabara Y, Yoshikawa T, Sagai M: Diesel exhaust particles enhance airway responsiveness following allergen exposure in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1998; 20: 329-36.
- 41- Miyabara Y, Ichinose T, Takano H, Lim HB, Sagai M: Effects of diesel exhaust on allergic airway inflammation in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 805-12.
- 42- Sagai M, Furuyama A, Ichinose T: Biological effects of diesel exhaust particles (DEP). III. Pathogenesis of asthma like symptoms in mice. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 199-209.
- 43- Ohta K, Yamashita N, Tajima M, Miyasaka T, Nakano J, Nakajima M, Ishii A, Horiuchi T, Mano K, Miyamoto T: Diesel exhaust particulate induces airway hyperresponsiveness in a murine model: essential role of GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1024-30.

- 44- Kobayashi T, Ikeue T, Ito T, Ikeda A, Murakami M, Kato A, Maejima K, Nakajima T, Suzuki T: Short-term exposure to diesel exhaust induces nasal mucosal hyperresponsiveness to histamine in guinea pigs. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 38: 166-72.
- 45- Kobayashi T, Ito T: Diesel exhaust particulates induce nasal mucosal hyperresponsiveness to inhaled histamine aerosol. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 27: 195-202.
- 46- Rudell B, Ledin MC, Hammarstrom U, Stjernberg N, Lundback B, Sandstrom T: Effects on symptoms and lung function in humans experimentally exposed to diesel exhaust. *Occup Environ Med* 1996; 53: 658-62.
- 47- Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, Frew A: Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 702-9.
- 48- Rudell B, Blomberg A, Helleday R, Ledin MC, Lundback B, Stjernberg N, Horstedt P, Sandstrom T: Bronchoalveolar inflammation after exposure to diesel exhaust: comparison between unfiltered and particle trap filtered exhaust. *Occup Environ Med* 1999; 56: 527-34.
- 49- Blomberg A, Krishna MT, Helleday R, Soderberg M, Ledin MC, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandstrom T: Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 536-43.
- 50- Krishna MT, Blomberg A, Biscione GL, Kelly F, Sandstrom T, Frew A, Holgate S: Short-term ozone exposure upregulates P-selectin in normal human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1798-803.
- 51- Krishna MT, Madden J, Teran LM, Biscione GL, Lau LC, Withers NJ, Sandstrom T, Mudway I, Kelly FJ, Walls A, Frew AJ, Holgate ST: Effects of 0.2 ppm ozone on biomarkers of inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial mucosa of healthy subjects. *Eur Respir J* 1998; 11: 1294-300.
- 52- Rusznak C, Devalia JL, Davies RJ: The impact of pollution on allergic disease. *Allergy* 1994; 49: 21-7.

- 53- Devalia JL, Bayram H, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, DK RJ: Differences between cytokine release from bronchial epithelial cells of asthmatic patients and non-asthmatic subjects: effect of exposure to diesel exhaust particles. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; *118*: 437-9.
- 54- Bayram H, Devalia JL, Sapsford RJ, Ohtoshi T, Miyabara Y, Sagai M, Davies RJ: The effect of diesel exhaust particles on cell function and release of inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells *in vitro* . *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; *18*: 441-8.
- 55- Chanez P, Enander I, Jones I, Godard P, Bousquet J: Interleukin 8 in bronchoalveolar lavage of asthmatic and chronic bronchitis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; *111*: 83-8.
- 56- Richman-Eisenstat JB, Jorens PG, Hebert CA, Ueki I, Nadel JA: Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases. *Am J Physiol* 1993; *264*: L413-8.
- 57- Lamkhioued B, Renzi PM, Abi-Younes S, Garcia-Zepada EA, Allakhverdi Z, Ghaffar O, Rothenberg MD, Luster AD, Hamid Q: Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol* 1997; *159*: 4593-601.
- 58- Karpus WJ, Lukacs NW, Kennedy KJ, Smith WS, Hurst SD, Barrett TA: Differential CC chemokine-induced enhancement of T helper cell cytokine production. *J Immunol* 1997; *158*: 4129-36.
- 59- Holgate ST, Bodey KS, Janezic A, Frew AJ, Kaplan AP, Teran LM: Release of RANTES, MIP-1 alpha, and MCP-1 into asthmatic airways following endobronchial allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; *156*: 1377-83.
- 60- Humbert M, Ying S, Corrigan C, Menz G, Barkans J, Pfister R, Meng Q, Van Damme J, Opdenakker G, Durham SR, Kay AB: Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; *16*: 1-8.
- 61- Homey B, Zlotnik A: Chemokines in allergy. *Curr Opin Immunol* 1999; *11*: 626-34.

- 62- Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10:838–848.
- 63- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11:54–61.
- 64- Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, Bleecker ER. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:1028–1036. e1013.
- 65- Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiere C, Hamid Q. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:1185–1187.
- 66- Linden A, Laan M, Anderson GP. Neutrophils, interleukin-17A and lung disease. *Eur Respir J*. 2005; 25:159–172.
- 67- Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011; 34:149–162.
- 68- Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 66:989–998.
- 69- Braback L, Forsberg B. Does traffic exhaust contribute to the development of asthma and allergic sensitization in children: findings from recent cohort studies. *Environ Health*. 2009; 8:17.
- 70- Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect*. 2010; 118:284–290.
- 71- Li N, Harkema JR, Lewandowski RP, Wang M, Bramble LA, Gookin GR, Ning Z, Kleinman MT, Sioutas C, Nel AE. Ambient ultrafine particles provide a strong adjuvant effect in the secondary immune response: implication for traffic-related asthma flares. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010; 299:L374–L383.

- 72- Saunders V, Breyse P, Clark J, Sproles A, Davila M, Wills-Karp M. Particulate matter-induced airway hyperresponsiveness is lymphocyte dependent. *Environ Health Perspect.* 2010; 118:640–646.
- 73- Alessandrini F, Schulz H, Takenaka S, Lentner B, Karg E, Behrendt H, Jakob T. Effects of ultrafine carbon particle inhalation on allergic inflammation of the lung. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:824–830.
- 74- Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:221–228.
- 75- McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, Harrington R, Svartengren M, Han IK, Ohman-Strickland P, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 2007; 357:2348–2358.
- 76- Maes T, Provoost S, Lanckacker EA, Cataldo DD, Vanoirbeek JA, Nemery B, Tournoy KG, Joos GF. Mouse models to unravel the role of inhaled pollutants on allergic sensitization and airway inflammation. *Respir Res.* 2010; 11:7.
- 77- Stevens T, Cho SH, Linak WP, Gilmour MI. Differential potentiation of allergic lung disease in mice exposed to chemically distinct diesel samples. *Toxicol Sci.* 2009; 107:522–534.
- 78- J. Mc Crenor, P. Cullinan, M.J. Nieuwenhuissen, *et al.* Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma *N Engl J Med*, 357 (2007).
- 79- C. Segala, B. Fauroux, J. Just, *et al.* Short-term effects of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris *Eur Respir J*, 11 (1998).
- 80- Q. Song, D.C. Christiani, W. Xiaorang, *et al.* The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admissions for COPD: a systematic review and meta-analysis *Environ Public Health*, 11 (2014)
- 81- P. Almagro, C. Hernandez, P. Martinez-Cambor, *et al.* Seasonality, ambient temperature and hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in a metropolitan area *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10 (2015).

- 82- L. Bayer-Oglesby, Grize Leticia, M. Gassner, *et al.* Decline of ambient air pollution levels and improved health in Swiss children *Environ Health Perspect*, 113 (2005), pp. 1632-1637.
- 83- M.S. Friedman, K.E. Powell, L. Hutwagner, *et al.* Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma *JAMA*, 285 (2001).
- 84- A.S. Shah, K.K. Lee, D.A. McAllister, *et al.* Short-term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis *BMJ*, 350 (2015).
- 85- Greater London Authority. 50 years on : the struggle for air quality in London since the great smog of December 1952. www.london.gov.uk/mayor/environment/air_quality/docs/50_years_on.pdf
- 86- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd *et al.* Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121(21), 2331–2378 (2010).
- 87- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420(6917), 868–874 (2002).
- 88- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med* 340(2), 115–126 (1999).
- 89- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109(23 Suppl. 1), III27– III32 (2004).
- 90- Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation* 105(13), 1534–1536 (2002).
- 91- Peretz A, Sullivan JH, Leotta DF *et al.* Diesel exhaust inhalation elicits acute vasoconstriction *in vivo*. *Environ. Health Perspect.* 116(7), 937–942 (2008).
- 92- Lundback M, Mills NL, Lucking A *et al.* Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness in man. *Part. Fibre Toxicol.* 6, 7 (2009).

- 93- Brook RD, Bard RL, Burnett RT *et al.* Differences in blood pressure and vascular responses associated with ambient fine particulate matter exposures measured at the personal versus community level. *Occup. Environ. Med.* 68(3), 224–230 (2011).
- 94- Urch B, Silverman F, Corey P *et al.* Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environ. Health Perspect.* 113(8), 1052–1055 (2005).
- 95- Mills NL, Tornqvist H, Gonzalez MC *et al.* Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 357(11), 1075–1082 (2007).
- 96- Chuang KJ, Coull BA, Zanobetti A *et al.* Particulate air pollution as a risk factor for ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* 118(13), 1314–1320 (2008).
- 97- Brook RD, Urch B, Dvonch JT *et al.* Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. *Hypertension* 54(3), 659–667 (2009).
- 98- Tornqvist H, Mills NL, Gonzalez M *et al.* Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176(4), 395–400 (2007).
- 99- Mills NL, Miller MR, Lucking AJ *et al.* Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation. *Eur. Heart J.* 32(21), 2660–2671 (2011).
- 100- Lucking AJ, Lundback M, Mills NL *et al.* Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur. Heart J.* 29(24), 3043–3051 (2008)
- 101- Mills NL, Tornqvist H, Robinson SD *et al.* Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation* 112(25), 3930–3936 (2005).
- 102- Hoffmann B, Moebus S, Mohlenkamp S *et al.* Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation* 116(5), 489–496 (2007).
- 103- Kunzli N, Jerrett M, Mack WJ *et al.* Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ. Health Perspect.* 113(2), 201–206 (2005).

- 104- Bauer M, Moebus S, Mohlenkamp S *et al.* Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56(22), 1803–1808 (2010).
- 105- Kunzli N, Jerrett M, Garcia-Esteban R *et al.* Ambient air pollution and the progression of atherosclerosis in adults. *PLoS ONE* 5(2), e9096 (2010).
- 106- Behndig AF, Mudway IS, Brown JL *et al.* Airway antioxidant and inflammatory responses to diesel exhaust exposure in healthy humans. *Eur. Respir. J.* 27(2), 359–365 (2006).
- 107- Lehnert BE. Pulmonary and thoracic macrophage subpopulations and clearance of particles from the lung. *Environ. Health Perspect.* 97, 17–46 (1992).
- 108- Mudway IS, Stenfors N, Duggan ST *et al.* An *in vitro* and *in vivo* investigation of the effects of diesel exhaust on human airway lining fluid antioxidants. *Arch. Biochem. Biophys.* 423(1), 200–212 (2004).
- 109- Peretz A, Peck EC, Bammler TK *et al.* Diesel exhaust inhalation and assessment of peripheral blood mononuclear cell gene transcription effects: an exploratory study of healthy human volunteers. *Inhal. Toxicol.* 19(14), 1107–1119 (2007).
- 110- Brauner EV, Forchhammer L, Moller P *et al.* Indoor particles affect vascular function in the aged: an air filtration-based intervention study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177(4), 419–425 (2008).
- 111- Allen RW, Carlsten C, Karlen B *et al.* An air filter intervention study of endothelial function among healthy adults in a woodsmoke-impacted community. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183(9), 1222–1230 (2011).
- 112- Allen J, Trenga CA, Peretz A, Sullivan JH, Carlsten CC, Kaufman JD. Effect of diesel exhaust inhalation on antioxidant and oxidative stress responses in adults with metabolic syndrome. *Inhal. Toxicol.* 21(13), 1061–1067 (2009).
- 113- Okayama Y, Kuwahara M, Suzuki AK, Tsubone H. Role of reactive oxygen species on diesel exhaust particle-induced cytotoxicity in rat cardiac myocytes. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 69(18), 1699–1710 (2006).

- 114- Ikeda M, Suzuki M, Watarai K, Sagai M, Tomita T. Impairment of endothelium-dependent relaxation by diesel exhaust particles in rat thoracic aorta. *Jpn J. Pharmacol.* 68(2), 183–189 (1995).
- 115- Stoeger T, Takenaka S, Frankenberger B *et al.* Deducing *in vivo* toxicity of combustion-derived nanoparticles from a cell-free oxidative potency assay and metabolic activation of organic compounds. *Environ. Health Perspect.* 117(1), 54–60 (2009).
- 116- Aam BB, Fonnum F. ROS scavenging effects of organic extract of diesel exhaust particles on human neutrophil granulocytes and rat alveolar macrophages. *Toxicology* 230(2–3), 207–218 (2007).
- 117- Miller MR, Borthwick SJ, Shaw CA *et al.* Direct impairment of vascular function by diesel exhaust particulate through reduced bioavailability of endothelium-derived nitric oxide induced by superoxide free radicals. *Environ. Health Perspect.* 117(4), 611–616 (2009).
- 118- Salonen RO, Halinen AI, Pennanen AS *et al.* Chemical and *in vitro* toxicologic characterization of wintertime and springtime urban-air particles with an aerodynamic diameter below 10 microm in Helsinki. *Scand. J. Work Environ. Health* 30(Suppl. 2), 80–90 (2004).
- 119- Muto E, Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Sagai M, Iguchi A. Endothelial-constitutive nitric oxide synthase exists in airways and diesel exhaust particles inhibit the effect of nitric oxide. *Life Sci.* 59(18), 1563–1570 (1996).
- 120- Alaghmand M, Blough NV. Sourcedependent variation in hydroxyl radical production by airborne particulate matter. *Environ. Sci. Technol.* 41(7), 2364–2370 (2007).
- 121- Prahalad AK, Inmon J, Dailey LA, Madden MC, Ghio AJ, Gallagher JE. Air pollution particles mediated oxidative DNA base damage in a cell free system and in human airway epithelial cells in relation to particulate metal content and bioreactivity. *Chem. Res. Toxicol.* 14(7), 879–887 (2001).
- 122- Cheng YW, Kang JJ. Inhibition of agonist-induced vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasorelaxation by extract of motorcycle exhaust particles *in vitro*. *J. Toxicol. Environ. Health A* 57(2), 75–87 (1999).

- 123- Knuckles TL, Lund AK, Lucas SN, Campen MJ. Diesel exhaust exposure enhances venoconstriction via uncoupling of eNOS. *Toxicol Appl. Pharmacol*, 230(3), 346–351 (2008).
- 124- Stampfl A, Maier M, Radykewicz R, Reitmeir P, Gottlicher M, Niessner R. Langendorff heart: a model system to study cardiovascular effects of engineered nanoparticles. *ACS Nano* 5(7), 5345–5353 (2011).
- 125- Metassan S, Charlton AJ, Routledge MN, Scott DJ, Ariens RA. Alteration of fibrin clot properties by ultrafine particulate matter. *Thromb. Haemost.* 103(1), 103–113 (2010).
- 126- Nemmar A, Zia S, Subramaniyan D, Fahim MA, Ali BH. Exacerbation of thrombotic events by diesel exhaust particle in mouse model of hypertension. *Toxicology* 285(1–2), 39–45 (2011).
- 127- Nemmar A, Dhanasekaran S, Yasin J *et al.* Evaluation of the direct systemic and cardiopulmonary effects of diesel particles in spontaneously hypertensive rats. *Toxicology* 262(1), 50–56 (2009).
- 128- Ying Z, Yue P, Xu X *et al.* Air pollution and cardiac remodeling: a role for RhoA/ Rho-kinase. *Am. J. Physiol.* 296(5), H1540–H1550 (2009).
- 129- Elder A, Couderc JP, Gelein R *et al.* Effects of on-road highway aerosol exposures on autonomic responses in aged, spontaneously hypertensive rats. *Inhal. Toxicol.* 19(1), 1–12 (2007).
- 130- Cozzi E, Hazarika S, Stallings HW 3rd *et al.* Ultrafine particulate matter exposure augments ischemia-reperfusion injury in mice. *Am. J. Physiol.* 291(2), H894–H903 (2006).
- 131- R.W. Atkinson, S. Kang, H.R. Anderson, *et al.* Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis *Thorax*, 96 : 660-665 (2014)
- 132- Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part. Fibre Toxicol.* 6, 24 (2009).

- 133- Sun Q, Hong X, Wold LE. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure. *Circulation* 121(25), 2755–2765 (2010).
- 134- Gong KW, Zhao W, Li N *et al.* Air-pollutant chemicals and oxidized lipids exhibit genomewide synergistic effects on endothelial cells. *Genome Biol.* 8(7), R149 (2007).
- 135- Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39(6), 935–942 (2002).
- 136- Yatera K, Hsieh J, Hogg JC *et al.* Particulate matter air pollution exposure promotes recruitment of monocytes into atherosclerotic plaques. *Am. J. Physiol.* 294(2), H944–H953 (2008).
- 137- Ying Z, Kampfrath T, Thurston G *et al.* Ambient particulates alter vascular function through induction of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicol. Sci.* 111(1), 80–88 (2009).
- 138- Sun Q, Wang A, Jin X *et al.* Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*, 294(23), 3003–3010 (2005).
- 139- Tranfield EM, van Eeden SF, Yatera K, Hogg JC, Walker DC. Ultrastructural changes in atherosclerotic plaques following the instillation of airborne particulate matter into the lungs of rabbits. *Can. J. Cardiol.* 26(7), E258–E269 (2010).
- 140- Ying Z, Kampfrath T, Thurston G *et al.* Ambient particulates alter vascular function through induction of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicol. Sci.* 111(1), 80–88 (2009).
- 141- Bai N, Kido T, Kavanagh TJ *et al.* Exposure to diesel exhaust up-regulates iNOS expression in ApoE knockout mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 255(2), 184–192 (2011).
- 142- Kido T, Bai N, Yatera K *et al.* Diesel exhaust inhalation induces heat shock protein 70 expression *in vivo*. *Inhal. Toxicol.* 23(10), 593–601 (2011).
- 143- Araujo JA, Barajas B, Kleinman M *et al.* Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ. Res.* 102(5), 589–596 (2008).

- 144- M. Imboden, A. Kumar, I. Curjuric, et al., Modification of the association between PM10 and lung function decline by cadherin 13 polymorphisms in the SAPALDIA cohort: a genome-wide interaction analysis, *Environ. Health Perspect.* 123 (2015) 72.
- 145- A.V. Andreeva, M.A. Kutuzov, Cadherin 13 in cancer, *Genes. Chromosomes Cancer* 49 (2010) 775–790.
- 146- S.W. Lee, H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer, *Nat. Med.* 2 (1996) 776–782.
- 147- A. Murakami, Y. Nakamura, K. Torikai, et al., Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor promotion in mice, *Cancer Res.* 60 (2000) 5059–5066.
- 148- D.I. Kasahara, H.Y. Kim, A.S. Williams, et al., Pulmonary inflammation induced by subacute ozone is augmented in adiponectin-deficient mice: role of IL-17A, *J. Immunol.* 188 (2012) 4558–4567.
- 149- K. Ohashi, N. Ouchi, Y. Matsuzawa, Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin, *Biochimie* 94 (2012) 2137–2142.
- 150- T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki, et al., The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity, *Nat. Med.* 7 (2001) 941–946.
- 151- S. Yamamoto, Y. Matsushita, T. Nakagawa, et al., Circulating adiponectin levels and risk of type 2 diabetes in the Japanese, *Nutr. Diabetes* 4 (2014) e130.
- 152- C. Klümper, U. Krämer, I. Lehmann, et al., Air pollution and cytokine responsiveness in asthmatic and non-asthmatic children, *Environ. Res.* 138(2015) 381–390.
- 153- C. Brightling, M. Berry, Y. Amrani, Targeting TNF- α : a novel therapeutic approach for asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (2008) 5–10.

- 154- M.F. Neurath, S. Finotto, IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer, *Cytokine Growth Factor Rev.* 22 (2011) 83–89.
- 155- A. Barraza-Villarreal, J. Sunyer, L. Hernandez-Cadena, et al., Air pollution airway inflammation, and lung function in a cohort study of Mexico city school children, *Environ. Health Perspect.* 116 (2008) 832–838.
- 156- A. Seaton, M. Dennekamp, Hypothesis: ill health associated with low concentrations of nitrogen dioxide—an effect of ultrafine particles? *Thorax* 58 (2003) 1012–1015.
- 157- X.Y. Li, P.S. Gilmour, K. Donaldson, W. MacNee, In vivo and in vitro proinflammatory effects of particulate air pollution (PM10), *Environ. Health Perspect.* 105 (1997) 1279–1283.
- 158- Manzetti, O. Tzamneti, Hypoxia-induced signalling and its relevance in discovering biomarkers for cancer research, *Biomark. Genomic Med.* 5(2013) 135–141.
- 159- O.W. Griffith, Determination of glutathione and glutathione disulphide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine, *Anal. Biochem.* 106 (1980) 207–212.
- 160- F. Tietze, Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues, *Anal. Biochem.* 27 (1969) 502–522.
- 161- E. Bunnell, E.R. Pacht, Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome, *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 (1993) 1174.
- 162- A.M. Fitzpatrick, W.G. Teague, F. Holguin, et al., Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress, *J. Allergy Clin. Immunol.* 123 (2009) 146–152.
- 163- C.V. Breton, M.T. Salam, H. Vora, et al., Genetic variation in the glutathione synthesis pathway air pollution, and children’s lung function growth, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (2011) 243–248.

- 164- E. Melén, F. Nyberg, C.M. Lindgren, et al., Interactions between glutathioneS-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease, *Environ. Health Perspect.* 116(2008) 1077–1084.
- 165- N. Kannan, L.V. Nguyen, M. Makarem, et al., Glutathione-dependent and independent oxidative stress-control mechanisms distinguish normal human mammary epithelial cell subsets, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111 (2014) 7789–7794.
- 166- J. Madrigano, A. Baccarelli, M.A. Mittleman, et al., Prolonged exposure to particulate pollution, genes associated with glutathione pathways, and DNA methylation in a cohort of older men, *Environ. Health Perspect.* 119 (2011) 977–982
- 167- P.A. Jones, Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond, *Nat. Rev. Genet.* 13 (2012) 484–492.
- 168- H. Wu, Y. Zhang, Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions, *Cell* 156 (2014) 45–68.
- 169- K. Apel, H. Hirt, Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction, *Annu. Rev. Plant Biol.* 55 (2004) 373–399.
- 170- P.I. Jalava, M. Tapanainen, K. Kuusalo, et al., Toxicological effects of emission particles from fossil- and biodiesel-fueled diesel engine with and without DOC/POC catalytic converter, *Inhal. Toxicol.* 22 (2010) 48–58.
- 171- I. Banmeyer, C. Marchand, A. Clippe, B. Knoop, Human mitochondrial peroxiredoxin 5 protects from mitochondrial DNA damages induced by hydrogen peroxide, *FEBS Lett.* 579 (2005) 2327–2333.
- 172- M.J. Morgan, Z. Liu, Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signalling, *Cell Res.* 21 (2011) 103–115.
- 173- N. Li, M. KARIN, Is NF- κ B the sensor of oxidative stress ? *FASEB J.* 13 (1999) 1137–1143.

- 174- Y.-C. Fong, S.-F. Hsu, C.-L. Wu, et al., Transforming growth factor- β 1 increases cell migration and β 1 integrin up-regulation in human lung cancer cells, *Lung Cancer* 64 (2009) 13–21.
- 175- F. Mercurio, A.M. Manning, NF- κ B as a primary regulator of the stress response, *Oncogene* 18 (1999) 6163–6171.
- 176- S.A. Simon, D.J. Benos, S. Matalon, *Free Radical Effects on Membranes*, Academic Press, 2008.
- 177- G.P. Bienert, A.L. Møller, K.A. Kristiansen, et al., Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes, *J. Biol. Chem.* 282(2007) 1183–1192.
- 178- V.B. O'Donnell, J.P. Eiserich, P.H. Chumley, et al., Nitration of unsaturated fatty acids by nitric oxide-derived reactive nitrogen species peroxynitrite, nitrous acid, nitrogen dioxide, and nitronium ion, *Chem. Res. Toxicol.* 12(1999) 83–92.
- 179- A. Bensimon, R. Aebersold, Y. Shiloh, Beyond ATM: the protein kinase landscape of the DNA damage response, *FEBS Lett.* 585 (2011) 1625–1639.
- 180- C.-B. Zhu, A.M. Carneiro, W.R. Dostmann, et al., p38 MAPK activation elevates serotonin transport activity via a trafficking-independent, protein phosphatase 2A-dependent process, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 15649–15658.
- 181- R.L. van Montfort, M. Congreve, D. Tisi, et al., Oxidation state of the active-site cysteine in protein tyrosine phosphatase 1B, *Nature* 423 (2003) 773–777.
- 182- R.A. Proctor, Fibronectin: a brief overview of its structure, function, and physiology, *Rev. Infect. Dis.* 9 (1987) S317–S321.
- 183- J.M. Denu, K.G. Tanner, Specific and reversible inactivation of protein tyrosine phosphatases by hydrogen peroxide: evidence for a sulfenic acid intermediate and implications for redox regulation, *Biochemistry (Mosc)* 37(1998) 5633–5642.
- 184- M.J. Campen, A.K. Lund, T.L. Knuckles, et al., Inhaled diesel emissions alter atherosclerotic plaque composition in ApoE^{-/-} mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 242 (2010) 310–317.

- 185- A. Sydbom, A. Blomberg, S. Parnia, et al., Health effects of diesel exhaust emissions, *Eur. Respir. J.* 17 (2001) 733–746.
- 186- S.M. Correa, G. Arbilla, Aromatic hydrocarbons emissions in diesel and biodiesel exhaust, *Atmos. Environ.* 40 (2006) 6821–6826.
- 187- B. Zielinska, J. Sagebiel, W. Arnott, et al., Phase and size distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in diesel and gasoline vehicle emissions, *Environ. Sci. Technol.* 38 (2004) 2557–2567.
- 188- S.H. Cadle, P.A. Mulawa, Low-molecular-weight aliphatic amines in exhaust from catalyst-equipped cars, *Environ. Sci. Technol.* 14 (1980) 718–723.
- 189- B.G. Short, W.H. Steinhagen, J.A. Swenberg, Promoting effects of unleaded gasoline and 2, 2, 4-trimethylpentane on the development of atypical cell foci and renal tubular cell tumors in rats exposed to N-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine, *Cancer Res.* 49 (1989) 6369–6378.
- 190- D. Diaz-Sanchez, A. Tsien, J. Fleming, A. Saxon, Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a Thelper cell 2-type pattern, *J. Immunol.* 158 (1997) 2406–2413.
- 191- H. Takenaka, K. Zhang, D. Diaz-Sanchez, et al., Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production, *J. Allergy Clin. Immunol.* 95(1995) 103–115.
- 192- J. Tan, B. Deleuran, B. Gesser, et al., Regulation of human T lymphocyte chemotaxis in vitro by T cell-derived cytokines IL-2, IFN-gamma, IL-4, IL-10, and IL-13, *J. Immunol.* 154 (1995) 3742–3752.
- 193- L. Müller, I. Jaspers, Epithelial cells, the switchboard of respiratory immune defense responses: effects of air pollutants, *Swiss Med. Wkly.* 142 (2012) w13653.

- 194- P. Demoly, M. Sahla, A. Campbell, et al., ICAM-1 expression in upperrespiratory mucosa is differentially related to eosinophil and neutrophil inflammation according to the allergic status, *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 28 (1998) 731–738.
- 195- C. Nordenhall, J. Pourazar, A. Blomberg, et al., Airway inflammation following exposure to diesel exhaust: a study of time kinetics using induced sputum, *Eur. Respir. J.* 15 (2000) 1046–1051.
- 196- N.L. Mills, M.R. Miller, A.J. Lucking, et al., Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation, *Eur. Heart J.* 32 (2011) 2660–2671.
- 197- H.-P. Tzeng, R.-S. Yang, T.-H. Ueng, et al., Motorcycle exhaust particulates enhance vasoconstriction in organ culture of rat aortas and involve reactive oxygen species, *Toxicol. Sci.* 75 (2003) 66–73.
- 198- M.D. Meek, Ah receptor and estrogen receptor-dependent modulation of gene expression by extracts of diesel exhaust particles, *Environ. Res.* 79(1998) 114–121.
- 199- J. Mimura, Y. Fujii-Kuriyama, Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD, *Biochim. Biophys. Acta BBA Gen. Subj* 1619 (2003) 263–268.
- 200- Y. Aoki, H. Sato, N. Nishimura, et al., Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 173 (2001) 154–160.
- 201- K. Iwai, S. Adachi, M. Takahashi, et al., Early oxidative DNA damages and late development of lung cancer in diesel exhaust-exposed rats, *Environ. Res.* 84(2000) 255–264.[118] Y.
- 202- Tsurudome, T. Hirano, H. Yamato, et al., Changes in levels of 8-hydroxyguanine in DNA, its repair and OGG1 mRNA in rat lungs after intratracheal administration of diesel exhaust particles, *Carcinogenesis* 20(1999) 1573–1576.
- 203- R.K. Wolff, R.F. Henderson, M.B. Snipes, et al., Alterations in particle accumulation and clearance in lungs of rats chronically exposed to diesel exhaust, *Fundam. Appl. Toxicol.* 9 (1987) 154–166.

- 204- R.F. Henderson, J.A. Pickrell, R.K. Jones, et al., Response of rodents to inhaled diluted diesel exhaust: biochemical and cytological changes in bronchoalveolar lavage fluid and in lung tissue, *Fundam. Appl. Toxicol.* 11(1988) 546–567.
- 205- J.L. Mauderly, N.A. Gillett, R.F. Henderson, et al., Relationships of lung structural and functional changes to accumulation of diesel exhaust particles, *Ann. Occup. Hyg.* 32 (1988) 659–669.
- 206- K.E. Carter, J. Farrell, Oxidative destruction of perfluorooctane sulfonate using boron-doped diamond film electrodes, *Environ. Sci. Technol.* 42(2008) 6111–6115.
- 207- J.L. Mauderly, R.K. Jones, W.C. Griffith, et al., Diesel exhaust is a pulmonary carcinogen in rats exposed chronically by inhalation, *Fundam. Appl. Toxicol.* 9 (1987) 208–221.
- 208- M. Eto, T. Kitazawa, M. Yazawa, et al., Histamine-induced vasoconstriction involves phosphorylation of a specific inhibitor protein for myosin phosphatase by protein kinase C α and β isoforms, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 29072–29078.
- 209- N. Weissmann, R. Voswinckel, T. Hardebusch, et al., Evidence for a role of protein kinase C in hypoxic pulmonary vasoconstriction, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 276 (1999) L90–L95.
- 210- C. Brightling, M. Berry, Y. Amrani, Targeting TNF- α : a novel therapeutic approach for asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (2008) 5–10.
- 211- S. Manzetti, O. Tzamneti, Hypoxia-induced signalling and its relevance in discovering biomarkers for cancer research, *Biomark. Genomic Med.* 5 (2013) 135–141.
- 212- B. Meunier, S.P. De Visser, S. Shaik, Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes, *Chem. Rev.* 104 (2004) 3947–3980.

- 213- HandBook Emission Factors for Road Transport : facteurs unitaires d'émissions de polluants construits à partir de mesures, sur de nombreux véhicules, d'émissions de polluants, suivant des cycles de roulage représentatifs des usages réels mixtes ville, route et autoroute.
- 214- G.R. Verheyen, J.-M. Nuijten, P. Van Hummelen, G.R. Schoeters, Microarray analysis of the effect of diesel exhaust particles on in vitro cultured macrophages, *Toxicol. In Vitro* 18 (2004) 377–391.
- 215- Groupe d'étude de l'Afsset, « Étude d'impact sur les coûts que représentent pour l'assurance maladie certaines pathologies liées à la pollution – Illustration avec l'asthme et le cancer », octobre 2007.
- 216- Christophe Rafenberg, « Estimation des coûts pour le système de soins français de cinq maladies respiratoires et des hospitalisations attribuables à la pollution de l'air », CGDD, Études et documents, avril 2015.
- 217- Declercq C, Pascal M, Résultats du projet Aphekom Chanel O, Corso M, Ung A et al. Impact sanitaire de la pollution atmosphérique dans neuf villes françaises, 1958-9719.
- 218- Joint research center, « Impact assessment of European clean air policies in a CGE framework », 2014.

Serment de Gallien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.