

# « Le temps de la recherche » : de l'identification du problème à la réponse scientifique à travers l'histoire de la pollution particulaire

## "The timing of research": from problem identification to scientific response, through the history of particulate pollution

Francelyne MARANO\*

Au fil du temps, la place de la recherche dans les problématiques environnementales s'est profondément transformée, tant par son ampleur, que par la vitesse avec laquelle elle est capable d'apporter un éclairage sur des risques potentiels, accédant à une véritable fonction d'alerte, suscitant en même temps de profondes incertitudes en matière de décision collective.

### Résumé

La place de la recherche dans le domaine environnement-santé est essentielle car c'est elle qui permet de comprendre des relations particulièrement complexes entre les expositions souvent multiples, à faibles doses, difficiles à caractériser et la survenue de pathologies. C'est elle qui permet d'analyser la perception par le public de ces dangers souvent diffus et qui peuvent être à l'origine de comportements irrationnels. Elle est nécessairement pluridisciplinaire, ce qui implique des efforts de dialogue entre communautés qui n'ont pas l'habitude de se rencontrer : physico-chimistes, métrologistes, épidémiologistes, toxicologues, cliniciens, spécialistes de sciences humaines.

Les programmes de recherche qui se sont développés ces dernières années aux niveaux national et international ont tous favorisé cette approche pluridisciplinaire nécessaire à l'évaluation puis à la gestion des risques. La difficulté réside essentiellement dans un décalage entre l'urgence des réponses à apporter (pression des pouvoirs publics, de la société civile) et le temps nécessaire à l'élaboration de certitudes fondées sur des données scientifiques. Cette pression est souvent mal vécue par les chercheurs qui peuvent se trouver en situation de suivisme quand un problème se découvre sans qu'il ait été anticipé. Elle les a conduits ces dernières années à des positions de « donneurs d'alerte » en situation d'incertitude scientifique. Elle a également poussé à l'émergence d'approches nouvelles, par exemple dans le domaine de la toxicologie prédictive.

Ces différents aspects du « temps de la recherche » en environnement-santé seront illustrés à travers des exemples concrets : la découverte de la toxicité des particules atmosphériques fines et ultrafines (de l'épidémiologie à la métrologie et la toxicologie) et les retombées actuelles dans le domaine des nanotechnologies ou comment gérer le risque en condition d'incertitude scientifique.

### Mots-clés

Recherche. Environnement-santé. Gestion des risques. Particules fines et ultrafines. Nanotechnologies. Métrologie. Toxicologie. Épidémiologie.

### Abstract

Research plays a central part in the environmental health field in the way it allows to understand particularly complex relationships between often multiple low doses exposures, difficult to characterize, and pathological outcomes. It allows the analysis of the public perception of often diffuse dangers which can lead to irrational behaviors. It necessarily is multi-disciplinary and this entails efforts to develop dialogue between communities which are not used in working together: physico-chemists, metrologists, epidemiologists, toxicologists, clinicians and social sciences specialists.

The research programs developed in the recent period at national and international levels have encouraged this multi-disciplinary approach essential to risks assessment and management. The main difficulty lies in the gap between the need for urgent expected solutions (in relation to public authorities or civil society pressures) and the delays required for the elaboration of scientifically based certitudes. This pressure is often perceived negatively by researchers who can be placed in a follow-the-herd attitude when a problem occurs without anticipation. This has led some researchers to act as "whistle blowers" when confronted with uncertainty. This has also fostered the emergence of new approaches, for instance in the field of predictive toxicology.

These different aspects of "research timing" in the environmental health field will be illustrated by concrete examples: the discovery of fine and ultra-fine particles toxicity (from epidemiology to toxicology and metrology) and its consequences in the field of nanotechnologies, in other words, how to manage risks in a context of scientific uncertainty.

### Keywords

Research. Environmental health. Risk management. Fine and ultrafine particles. Nanotechnologies. Metrology. Toxicology. Epidemiology.

\* Université Paris Diderot-Paris 7.

## Introduction

Les différents épisodes aigus de pollution atmosphérique d'origine anthropique pendant la première moitié du xx<sup>e</sup> siècle, accompagnés d'une augmentation brutale et importante de la mortalité (épisode dramatique du « smog » photochimique à Londres 1952, épisodes comparables dans la vallée industrielle de la Meuse en 1930) ont constitué les premières alertes sur les impacts néfastes des polluants atmosphériques sur la santé. Les observations réalisées par les épidémiologistes qui pouvaient associer les mesures encore embryonnaires des polluants atmosphériques, tels que le SO<sub>2</sub> et les fumées noires, à la morbidité et la mortalité d'origine respiratoire ont alors été déterminantes pour une prise de conscience des pouvoirs publics sur la nécessité de développer des réseaux de mesure de la qualité de l'air et des réglementations de plus en plus contraignantes pour les industriels, que ce soit pour le contrôle des émissions d'usine que pour la conception de véhicules moins polluants. Ceci a conduit à une diminution régulière et importante de l'exposition environnementale. Parallèlement, des recherches expérimentales de plus en plus sophistiquées se développaient, mettant en œuvre les développements les plus récents de l'instrumentation physique pour la mesure des polluants, de la chimie pour leur caractérisation, de la biologie pour l'étude de leurs mécanismes d'action sur le vivant. Elles ont permis de mettre en avant le rôle des particules atmosphériques fines et ultrafines dans la morbidité et la mortalité cardiorespiratoire et de donner des explications causales aux études épidémiologiques. Cependant, elles ont eu une autre conséquence plus inattendue. Elles ont posé, avant toute donnée épidémiologique, la question de la toxicité des nanoparticules dont l'usage se développe actuellement à grande vitesse avec l'essor des nanotechnologies et de l'évaluation de leur risque pour l'homme et pour l'environnement alors que de nombreuses incertitudes subsistent, tant sur leur métrologie que sur leurs effets biologiques. L'analyse de l'évolution de ce domaine sensible de l'impact des activités humaines sur la santé, depuis la période des mines de charbon jusqu'aux nanotechnologies, montre clairement qu'on est passé d'une phase de constat *a posteriori* à un souci de prédictivité et que le rôle de la recherche a été fondamental dans cette évolution.

## Des mines de charbon aux particules atmosphériques fines et ultrafines, l'apport de la recherche

L'exposition des mineurs aux poussières de charbon et ses conséquences sur le développement de pathologies respiratoires sont connues depuis le début du xx<sup>e</sup> siècle. Ce sont les observations cliniques puis les études épidémiologiques qui ont mis en évidence la relation entre cette exposition et le

développement de la pneumoconiose mais également de la bronchite chronique et de l'emphysème. Les publications sur ces pathologies professionnelles dans la première moitié du siècle dernier étaient alors essentiellement descriptives et avaient beaucoup de mal à établir un lien de causalité entre l'exposition et le développement de la pathologie. De nombreux facteurs de confusion existaient (tabagisme, tuberculose) alimentant les controverses médicales ; il a fallu attendre 1945 pour que les pouvoirs publics reconnaissent la silicose comme une maladie professionnelle. Cependant, le développement des recherches expérimentales pour comprendre les mécanismes et les déterminants à l'origine des pathologies est bien plus tardif. Les premières publications concernant la toxicologie des poussières de charbon datent des années 1960 et il a fallu attendre les années 1990 pour démontrer que, dans les poussières de charbon, deux entités chimiques, les particules de carbone et celles de silice (quartz) provoquaient des réponses biologiques différentes mais malgré tout associées dans le développement pathologique.

L'histoire de ces découvertes montre clairement que le temps de la recherche et celui de la réponse à une question de santé publique sont souvent très différents [voir Donaldson et Borm 2007]. Pendant près de 30 ans, il a été considéré que les poussières de charbon n'étaient toxiques qu'à cause de leur contamination par de la silice, que le charbon pur n'était pas dangereux et ceci à partir de positions prises par le corps médical en Grande-Bretagne puis dans le reste de l'Europe à partir d'observations cliniques, mais positions vraisemblablement non dénuées de considérations économiques ! Elles se sont maintenues jusqu'aux années 1940 où de nouvelles données épidémiologiques sur l'exposition à des poussières de charbon lavées de leur contenu en silice ont montré que ces poussières étaient également responsables de pneumoconioses. Le doute a persisté et les réglementations de cette époque concernant les maladies professionnelles n'ont pris en compte que la silicose, pathologie associée à l'inhalation de quartz considéré comme seul contaminant actif des poussières de charbon.

Il a fallu attendre les années 1980 et de nombreuses études expérimentales chez le rat pour qu'émerge le concept de surcharge pulmonaire (*overload*), c'est-à-dire le fait que des poussières peu toxiques mais inhalées pendant de longues périodes et en grande quantité pouvaient être à l'origine de pathologies pulmonaires chroniques par accumulation et persistance dans les tissus du poumon. Ce concept a ensuite été explicité grâce à l'intégration de l'approche cellulaire et moléculaire et la compréhension des mécanismes d'action. Que se passe-t-il quand se produit cette suraccumulation particulière ? Celle-ci intervient dans le poumon profond, au niveau des alvéoles et du parenchyme pulmonaire quand les mécanismes d'élimination sont dépassés (clairances mucociliaire et macrophagique). Cette accumulation de particules persistantes ne va pas conduire immédiatement à une pathologie. Les cellules touchées vont réagir

pour rétablir leur équilibre et éliminer le plus rapidement possible ces corps étrangers. Ici, la question de leur bio-persistance va devenir centrale. En effet, des particules qui s'éliminent mal, voire pas du tout, vont être à l'origine d'une réponse biologique persistante, la réponse inflammatoire. C'est un des facteurs responsables sur le long terme de l'apparition d'une fibrose pulmonaire caractéristique de la silicose (ou de l'asbestose si ce sont des fibres d'amiante qui sont accumulées). Elle peut également être associée au développement d'un cancer.

Les explications concernant les mécanismes d'action des particules de charbon et de silice ont donc été données près de cent ans après la découverte de l'association entre exposition aux poussières de charbon et développement de pathologies respiratoires. Cet étirement du temps de la recherche après avoir posé un problème jusqu'à sa résolution est-il toujours aussi important ? Les expériences récentes nous montrent qu'il se raccourcit de plus en plus et qu'actuellement, il rattrape le chercheur pour le pousser à se positionner en condition de forte incertitude.

L'histoire des recherches sur les particules atmosphériques et de leurs effets sur la santé montre cependant que l'expérience acquise dans le domaine de l'exposition professionnelle ne peut être transposée directement en condition environnementale. L'évaluation de risques y est beaucoup plus complexe car ceux-ci sont plus diffus, plus difficiles à caractériser, sur des populations plus hétérogènes, en particulier les enfants, les personnes âgées, les malades. Comme pour les impacts sanitaires de l'exposition professionnelle aux poussières, ce sont les épidémiologistes qui ont donné l'alerte. Bien que les épisodes de pollution atmosphérique aiguë de la première moitié du xx<sup>e</sup> siècle aient bien démontré les risques sanitaires de ces polluants et particulièrement des particules atmosphériques, il a fallu des décades pour que les études épidémiologiques, d'ailleurs dans un premier temps contradictoires, soient considérées comme suffisamment convaincantes pour entraîner des réglementations spécifiques sur les PM. La première étude aux résultats non contestés, car très large, est celle de Dockery [Dockery *et al.*] publiée en 1993 sur six grandes villes américaines largement polluées. Elle montrait qu'une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> de la pollution annuelle particulaire était responsable d'une augmentation de 1,4 % de la mortalité cardiorespiratoire. Cette étude a été suivie de nombreuses autres allant toutes dans le même sens aux USA, en Europe [voir Pope *et al.*, 2004]. Les épidémiologistes environnementaux travaillant dans ce domaine avaient pourtant bien intégré ce qu'on savait de l'exposition aux poussières en milieu professionnel mais la question de la dose inhalée et d'éventuels seuils au-dessous desquels il n'y avait plus d'effets faisait alors partie des débats très vifs des années 80. Ce concept avait été proposé par les toxicologues il y a des décennies, en considérant que la dose fait le poison et était entré dans le domaine réglementaire (*No Effect Level*) pour l'évaluation des doses journalières admissibles, des valeurs toxicologiques de

référence (VTR) et des seuils réglementaires. Ce sont les cancérologues les premiers qui ont mis en question cette notion de seuil d'exposition, en particulier à travers les études sur l'association entre amiante et mésothéliome (cancer de la plèvre). Ils ont alors développé le concept d'effet sans seuil pour les cancérogènes, ce qui a modifié considérablement l'approche réglementaire et a conduit, par exemple, à l'interdiction de l'utilisation de l'amiante.

Pour les particules atmosphériques, l'apport des études expérimentales chez l'animal, sur des cultures cellulaires et même des études d'exposition de volontaires, a été déterminant pour donner des explications causales aux données épidémiologiques [voir Borm et Donaldson, 2007 ; Marano *et al.*, 2007 ; Marano, 2010]. En effet, de très nombreuses études, souvent multidisciplinaires, sur les particules Diesel prises comme modèles, puis sur des particules atmosphériques de diverses provenances ont pu établir clairement les déterminants des effets biologiques et les mécanismes d'action. Qu'ont pu démontrer ces études ? Tout d'abord que la notion d'accumulation, démontrée en condition d'exposition professionnelle, se posait également pour les PM en condition environnementale. Les observations de Churg [Churg *et al.*] en 2003 sur des poumons de femmes non fumeuses lourdement exposées à la pollution atmosphérique à Mexico comparés à des poumons de femmes peu exposées à Vancouver étaient concluantes. Elles démontraient que l'accumulation dépendait quantitativement du niveau d'exposition aux PM, c'est-à-dire de leur concentration dans l'atmosphère. Dans les zones d'accumulation du poumon profond, la paroi des bronchioles était fortement épaissie et remodelée, de façon comparable aux observations faites chez les fumeurs ou les mineurs [Churg, 2007]. Parallèlement, l'approche expérimentale démontrait clairement les différents effets biologiques des PM : leur capacité à agir comme un adjuvant en association avec un allergène, les mécanismes d'internalisation et d'induction de la réponse inflammatoire *via* la production de cytokines, le rôle du stress oxydant dans cette réponse [Samet et Ghio, 2007], l'importance des métaux et des molécules organiques adsorbés sur les PM [Marano *et al.*, 2007]. Les choses se sont accélérées au cours des dix dernières années. En effet, les études épidémiologiques associées aux recherches expérimentales ont mis en avant le rôle primordial des particules fines et ultrafines (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>1</sub> et PM<sub>0,1</sub>). Ces particules sont essentiellement des suies, c'est-à-dire le produit de la combustion inachevée de carburants fossiles comme le gasoil, le charbon ou des ordures ménagères... Ce sont des agglomérats dont la taille est en moyenne inférieure à 1µm et constitués de particules ultrafines de taille nanométrique, les plus étudiées ayant été les particules Diesel (PD<sub>i</sub>). Cette classe de PM est celle qui est susceptible d'atteindre les voies respiratoires inférieures, de s'accumuler dans les poumons et d'y développer une réponse inflammatoire. La question du passage des barrières biologiques s'est posée rapidement. Elle était liée à l'observation épidémiologique

logique d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire lors des épisodes de pollutions particulaires. Deux hypothèses se sont alors confrontées pour expliquer les effets systémiques des PM. La première hypothèse se basait sur l'observation des effets pulmonaires des  $PD_i$ , des  $PM_{2,5}$  et  $PM_{10}$ , de leur capacité à générer un stress oxydant et une réponse inflammatoire. Ce serait ces réponses, bien démontrées par les toxicologues, qui seraient responsables indirectement des effets à distance sur le système cardiovasculaire. Le passage dans le sang des cytokines libérées dans les poumons serait à l'origine d'une inflammation systémique susceptible de modifier différents marqueurs sanguins conduisant à une déstabilisation des plaques d'athéromes. De fait, un certain nombre d'arguments expérimentaux et cliniques plaident pour cette hypothèse. Cependant, parallèlement, d'autres études allaient plutôt dans le sens d'un passage de la barrière alvéolo-capillaire et d'un effet direct des particules. Les protagonistes des deux hypothèses se sont confrontés, parfois rudement, par publications interposées [Mills *et coll.*, 2007].

Actuellement, la question n'est toujours pas tranchée mais les conséquences de ces travaux ont été multiples. Les particules fines et ultrafines représentent un faible pourcentage de la masse des PM donnée actuellement en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  d'air, mesure qui détermine tous les seuils réglementaires actuels. Par contre, elles sont en nombre les plus nombreuses. Les recherches actuelles qui démontrent leurs effets sanitaires et leur éventuelle capacité à se disséminer dans l'organisme vont-elles conduire à modifier la réglementation ? Comment les mesurer alors que les réseaux de surveillance de la qualité de l'air ne sont généralement pas équipés pour cela ? La mesure de la masse par  $\text{m}^3$  d'air est-elle toujours pertinente ? Comment réglementer les véhicules de transport qui émettent ces particules ? On voit que ces recherches débouchent directement sur des problèmes de gestion des risques environnementaux, alors qu'on se trouve encore en situation d'incertitude scientifique. Ces questions ont été débattues au Grenelle de l'Environnement et sont entre autres à l'origine du plan national « Particules ». Ce plan fait partie du PNSE2 (Plan National Santé Environnement 2, 2009-2013). Il rappelle que le PNSE1 avait déjà un objectif de réduction des  $PD_i$  à partir des sources mobiles et qu'il avait contribué à une réduction de 30 % des  $PM_{2,5}$  et de 25 % des  $PM_{10}$ . Ce premier objectif découlait directement des données de recherche acquises alors sur les  $PD_i$ . Les objectifs du PNSE2 sont plus ambitieux car ils proposent d'élargir l'action à toutes les sources et à l'ensemble des particules fines afin d'atteindre pour les  $PM_{2,5}$  une valeur cible de  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , cette valeur devenant obligatoire en 2015. Cet objectif nécessite un plan d'action large et concerne les émissions domestiques, des installations industrielles et agricoles à côté des sources mobiles. On voit clairement ici que la prise en compte des apports des recherches récentes sur ces particules s'est effectuée très rapidement en termes de gestion

mais que le calcul des seuils va continuer à se faire à partir des données de masse faute d'avoir d'autres valeurs éventuellement plus pertinentes.

Une autre conséquence de ces travaux est la transposition par les toxicologues de ces études sur les PM fines et ultrafines aux nanoparticules manufacturées et l'émergence de la nanotoxicologie.

### Les nanotechnologies ou comment gérer le risque en condition d'incertitude scientifique

Le domaine des nanotechnologies se développe actuellement de façon extrêmement rapide dans les pays industriels et ceci a conduit les autorités sanitaires à se poser, cette fois très rapidement, la question de l'exposition humaine et environnementale à ces nouveaux matériaux (nanoparticules et nanotubes). Il s'agit de particules dont au moins une dimension est comprise entre 1 et 100 nanomètres et qui se rapprochent donc, par leurs dimensions, des particules atmosphériques ultrafines comme les nanotubes peuvent se comparer à l'amiante. Cependant ces produits manufacturés ont une composition chimique bien définie à la différence des particules non intentionnelles. Ici, à l'inverse de ce que nous avons vu dans les exemples précédents, la toxicologie a joué un rôle primordial dans le déclenchement d'une « alerte » sur les effets biologiques potentiellement néfastes des nanoparticules. En effet, les études épidémiologiques étaient difficiles à mettre en œuvre en l'absence de données suffisantes sur les expositions et du peu de clarté sur l'utilisation industrielle de ces nanotechnologies. Ce sont donc les spécialistes de la toxicologie des particules industrielles et atmosphériques qui ont développé un nouveau domaine, la « nanotoxicologie ». Günter Oberdörster, en 2005, la définissait comme une discipline émergente issue des études sur les particules ultrafines. Au cours des cinq dernières années, des études en conditions contrôlées *in vivo* ou *in vitro* se sont développées pour permettre d'établir une relation dose/effet et déterminer des seuils au-dessous desquels les effets biologiques ne s'observent pas. Les recherches se sont grandement focalisées sur le rôle des propriétés spécifiques des nanoparticules dans les réponses biologiques : taille, réactivité de surface, composition chimique, solubilité, et sur leurs interactions avec des molécules du vivant telles que les protéines, les lipides, les acides nucléiques. Ce sont ces propriétés et la capacité particulière des nanoparticules d'absorber ces molécules (corona) qui vont modifier les capacités de rétention et de transfert des nanoparticules dans l'organisme. Cette question du transfert des nanoparticules dans les organismes vivants et du passage des barrières biologiques (cutanée, pulmonaire, intestinale, hémato-encéphalique, placentaire) ainsi que de leur capacité d'accumulation et de biopersistance dans divers organes internes tels que le foie, le rein, les organes génitaux, le cerveau est encore largement en discussion parmi les scienti-

fiques [voir Lhamani *et al.*, 2010]. Elle est primordiale car les réponses apportées vont grandement déterminer leurs conditions d'utilisation.

Divers groupes nationaux, européens (SCHEN-NIR), internationaux (OCDE) travaillent sur des stratégies d'évaluation des nanoparticules en particulier dans le cadre de l'application du règlement REACH (Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals\*). Aucune stratégie n'est actuellement définitivement acceptée mais toutes ont des remarques et propositions communes. Elles soulignent la nécessité d'une caractérisation physico-chimique très soignée des nanoparticules et nanotubes utilisés pour les évaluations toxicologiques, l'importance de matériaux de référence (*benchmarks*) permettant des comparaisons, la nécessité de déterminer le devenir des nanomatériaux dans les conditions réelles d'administration pour prendre en compte les modifications dans les milieux biologiques (agglutination, *coating*...). La question de la dose administrée doit être soigneusement traitée : masse, surface, nombre de particules. Les méthodes *in vivo* et *in vitro* utilisées en toxicologie des produits chimiques doivent être adaptées à ces matériaux. Les approches les plus modernes, en particulier celle des omiques, devront être utilisées si besoin.

Alors que les autorités réglementaires avaient tout d'abord considéré que l'évaluation du danger des nanoparticules pouvait se faire selon les mêmes méthodes que pour les produits chimiques à travers le règlement REACH, la pression des scientifiques et les découvertes fondamentales sur leurs propriétés particulières ont conduit à un changement d'attitude de ces autorités. En effet, de nombreuses publications montrent qu'à composition chimique identique, la taille de la particule joue un rôle déterminant dans la toxicité. Actuellement, on considère qu'il faudra modifier REACH pour permettre une évaluation pertinente des NP, révision qui est prévue en 2012 mais qui paraît bien proche, alors que les méthodes d'évaluation ne font toujours pas consensus.

## Conclusion

On voit clairement à travers ce dernier exemple, où de nombreux produits manufacturés comportant des nanoparticules sont déjà sur le marché en se basant sur l'évaluation purement chimique des risques, que la recherche a poussé à une remise en question du bien-fondé de cette forme d'évaluation. Dans ce domaine des risques technologiques émergents, elle intervient le plus rapidement possible et tend à devenir prédictive pour permettre une gestion en amont, sans attendre que des dommages apparaissent, pour l'homme et son environnement. Cette approche, qui intègre une démarche de précaution et qui tend à promouvoir une évaluation de risques en condition d'incertitude, correspond réellement à un changement de paradigme. Elle s'appuie sur une demande sociétale forte car l'acceptation par le public de ces développements technologiques ne peut plus se faire sans une évaluation coût/bénéfice et une bonne connaissance des dangers potentiels. La recherche est donc ici en première ligne face à une opinion publique souvent méfiante, voire parfois hostile, et des autorités sanitaires impatientes afin de répondre au mieux aux demandes de plus en plus fortes des consommateurs et des défenseurs de l'environnement.

On voit que ces questions découlent directement des recherches en amont et que les experts qui œuvrent au niveau réglementaire ont déjà intégré la nécessité d'établir des stratégies d'évaluation de risque alors que très peu de données existent chez l'homme. Le chemin parcouru est donc important mais la situation des chercheurs et des experts dans ce domaine sensible, face à l'opinion publique et aux décideurs, reste encore souvent inconfortable car ils doivent pouvoir faire accepter que l'incertitude est intrinsèque à la recherche mais qu'elle ne doit pas empêcher la prise de décision.

---

\* Pour plus de détail sur ce règlement européen, cf. le compte rendu de la table ronde et l'article de P. Hubert (Nde).

## References

- Churg A. Particulate air pollutants and small airway remodelling, in “Particle Toxicology” Donaldson K. and Borm P (dir.), CRC Press 2007 : 75-87.
- Churg A, Brauer M, Avila Casado M, Fortoul TI, Wright JL. Chronic exposure to high levels of particulate air pollutants is associated with small airway remodeling, *Environ. health Perspect*, n° 111, 2003.
- Dockery DW, Pope CA, Xu X *et al.* An association between air pollution and mortality in six US Cities, *N. Engl. J. Med*, 3219, 1993 : 1753-9.
- Donaldson K, Borm P. An introduction to particle toxicology: from coal mining to nanotechnology, in “Particle Toxicology” Donaldson K, Borm P. (dir.), CRC Press, 2007 : 1-12.
- Lhamani M, Marano F, Houdy P. Nanotoxicologie et nanoéthique, Belin, collection Échelles 2010 : 608 p.
- Marano F. Les particules atmosphériques fines et ultrafines : l’apport de la toxicologie dans l’évaluation des risques pour la santé. *Poll. Atm. 2010* : sous presse.
- Marano F, Boland S, Baeza-Squiban A. Particle-associated organics and proinflammatory signalling, in “Particle Toxicology” Donaldson K, Borm P (dir.), CRC Press 2007 : 211-26.
- Mills N, Newby DE, MacNee W *et al.* Effects of particles on the cardiovascular system, in “Particle Toxicology” Donaldson K and Borm P (dir.), CRC Press 2007 : 259-274.
- Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspect*, n° 113, 2005 : 823-39.
- Pope CA, Burnett RT, Thurston GD *et al.* Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, n° 109, 2004 : 71-7.
- Samet JM, Ghio AJ, Particle-associated metals and oxidative stress signalling, in “Particle Toxicology” Donaldson K, Borm P (dir.), CRC Press 2007 : 161-82.

