

Mécanismes d'action des particules atmosphériques fines et ultrafines

Francelyne MARANO⁽¹⁾

Les particules fines et ultrafines (PM_{2,5}, PM₁) constituent la fraction dite respirable, c'est-à-dire celle qui se dépose dans les poumons jusqu'aux voies respiratoires inférieures et aux alvéoles. Cependant, les études de déposition les plus récentes montrent que, pour la fraction la plus fine à l'échelle nanométrique, ce dépôt peut se faire également au niveau du nasopharynx et des voies respiratoires supérieures [1]. Si elles sont négligeables en masse (1 à 8 %), les particules ultrafines représentent en nombre jusqu'à 80 % de l'aérosol urbain et leur augmentation de surface à masse égale est associée à une augmentation de leur réactivité donc une activité biologique plus grande que celle des grosses particules de même composition chimique. Par ailleurs, en dehors de la taille, la composition chimique des PM est très importante dans la réactivité biologique. Des analyses de la composition des PM montrent qu'elles diffèrent en fonction de la taille des particules. Pour les plus fines, généralement des suies issues des combustions incomplètes associées au trafic, au chauffage, en particulier au bois, et aux incinérations, deux types de composants sont à prendre en considération : les composés organiques qui sont adsorbés à la surface des particules, en particulier les HAP et les quinones, et les métaux, en particulier les métaux de transition. Les particules Diesel font partie de cette fraction fine des PM. Il a été démontré que ces composés pouvaient devenir biodisponibles dans le poumon quand les particules ne sont pas éliminées par les mécanismes de clairance de l'appareil respiratoire. Les premiers peuvent être alors métabolisés et être à l'origine de métabolites actifs susceptibles d'effets toxiques voire cancérigènes alors que les seconds peuvent induire un stress oxydant à l'origine d'une réponse inflammatoire. Enfin, après leur émission dans l'atmosphère, les particules se modifient en s'agglutinant, en réagissant avec des gaz, par exemple les composés organiques volatils, en fixant des molécules biologiques comme des endotoxines (provenant de la paroi des bactéries) ou des allergènes provenant de grains de pollen ou de spores de champignon. Ces différentes molécules adsorbées vont pénétrer dans les voies aériennes avec les particules et induire elles-mêmes des réponses biologiques : c'est l'effet « cheval de

Troie ». La question de la biopersistance de ces particules est essentielle et a été démontrée sur des analyses post-mortem de poumons de femmes non fumeuses exposées toute la vie à une pollution atmosphérique très importante dans la ville de Mexico [2, 3]. Ces caractéristiques chimiques nécessaires pour comprendre les réponses biologiques aux particules ont conduit ces dernières années à une identification plus fine de la relation entre sources et augmentation du risque pathologique.

Dépôt des particules atmosphériques dans les poumons

On considère que la déposition des particules dans l'appareil respiratoire dépend essentiellement de trois mécanismes : la sédimentation pour les particules les plus grosses, l'impaction au niveau des bifurcations bronchiques, et la diffusion pour les particules les plus fines. La taille des particules détermine donc leur site de déposition dans l'appareil respiratoire et on peut ainsi mettre en évidence trois régions de dépôt : les régions naso-pharyngée, trachéobronchiale et alvéolaire. Ce schéma classique va ensuite varier selon les individus, leur capacité respiratoire, d'éventuelles pathologies telles que l'asthme et la bronchite chronique. Les particules les plus fines ont la capacité à séjourner dans les poumons où elles sont soumises à des mouvements browniens et où elles peuvent diffuser. La déposition particulaire dans les poumons est sensiblement plus marquée chez des malades atteints de pathologies obstructives telles que l'asthme et la bronchopathie pulmonaire obstructive (BPCO), elle est hétérogène selon les zones du poumon et la variabilité interindividuelle est très forte [4]. Tous ces facteurs ainsi que les propriétés propres des particules et leur capacité à interférer avec les fluides broncho-pulmonaires vont jouer un rôle essentiel dans leur toxicité.

La clairance particulaire, c'est-à-dire les capacités des poumons à éliminer les particules inhalées, va également dépendre de ces différents facteurs. Pour les particules déposées au niveau des voies aériennes,

(1) Paris-Diderot Paris 7.

le mécanisme de clairance est mucociliaire et l'élimination des particules rapide (en 24 h environ). Pour les particules déposées au niveau alvéolaire, la clairance macrophagique est plus lente, la demi-vie des particules pouvant atteindre des mois et, dans des conditions de surcharge chronique, conduire à l'accumulation. Enfin, la persistance des particules va également être étroitement liée à leurs propriétés physico-chimiques et, en particulier, leur solubilité. Les particules et les différentes molécules qu'elles transportent à leur surface vont interagir avec le liquide broncho-alvéolaire. Les composés hydrosolubles tels que les métaux et certaines molécules liposolubles de faible poids moléculaire vont rapidement être extraits et se disperser en interagissant avec les divers composés du liquide broncho-alvéolaire, en particulier les protéines et les lipides, et modifier leur propriétés. Ceci est particulièrement vrai pour les molécules hautement réactives et pour les métaux de transition capables de produire des Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) et d'induire un stress oxydant. Par contre, le cœur de la particule ainsi que les molécules fortement adsorbées restent au niveau du lieu de déposition. Selon les propriétés de surface de la particule, sa composition chimique, les molécules organiques qui sont restées adsorbées, les protéines des fluides biologiques qu'elle aura captés à sa surface (corona), elle pourra interférer avec la membrane plasmique des cellules épithéliales susceptibles alors de la phagocytose.

Alors qu'on considère que les particules de taille micrométrique et au-dessus ne doivent pas franchir les barrières biologiques, la question de la translocation des PUF a été l'objet de débats très vifs au cours des dernières années. Cependant, un consensus se fait actuellement jour autour du fait que certaines particules, sans doute en fonction de leurs propriétés, peuvent franchir ces barrières. Cependant, celle-ci reste faible, pas plus de 1 % de la quantité inhalée. Ces particules ultrafines doivent donc passer la barrière broncho-alvéolaire vers l'interstitium pulmonaire. Elles doivent également pouvoir franchir la paroi des capillaires, se retrouver dans le sang qui les transporte vers des organes secondaires.

L'accumulation, même faible, trouvée dans le cerveau avec des particules « modèles » dans des expériences de toxico-cinétique après inhalation chez le rat pose la question du franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, une autre voie d'entrée potentielle est la voie olfactive qui a été prouvée chez le rat en utilisant diverses particules instillées dans le nez [5, 6]. La question d'un tel transfert se pose donc pour les particules atmosphériques ultrafines.

Les mécanismes de toxicité à l'origine des pathologies associées aux particules atmosphériques

Les connaissances acquises sur la toxicologie des particules atmosphériques sont en grande partie

liées aux études sur les particules Diesel qui ont constitué un modèle de référence pour l'évaluation des effets biologiques en utilisant différentes approches *in vitro* (cultures cellulaires), *in vivo* (chez l'animal exposé par instillation intra-trachéale ou inhalation) et chez l'homme exposé à des échappements Diesel dilués [7, 8]. Les particules atmosphériques sont responsables d'une réponse inflammatoire au niveau des poumons. Elles peuvent jouer un rôle d'adjuvant dans la survenue de crises d'asthme en interaction avec les allergènes. Elles peuvent aggraver la bronchite chronique en maintenant une inflammation des voies aériennes. Enfin, elles sont associées à l'augmentation du risque de cancer bronchique. Rappelons que le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) vient de reclasser les particules Diesel dans le groupe 1 (cancérogène certain). Depuis dix ans, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension des effets cardio-vasculaires bien que des zones d'ombre subsistent encore (pour une revue, [9]). Les questions posées ont porté sur les effets systémiques de ces particules et leur capacité à franchir la barrière alvéolaire et à se retrouver dans le sang. Un autre aspect très étudié concerne la réponse inflammatoire induite dans les poumons et ses potentiels effets adverses à distance, en particulier au niveau du système cardio-vasculaire.

La production d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO), le stress oxydant qui en résulte au niveau pulmonaire et la réponse inflammatoire associée sont considérés comme étant à l'origine des réponses adaptatives ou des mécanismes de toxicité induits par les PM en fonction du niveau de production de ces ERO. Le stress oxydant est défini comme une perturbation de la balance entre pro-oxydants et anti-oxydants au profit des pro-oxydants. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont clairement mis en évidence que des particules Diesel et les particules atmosphériques fines et ultrafines augmentaient la production de radicaux libres au contact des épithéliums ou après phagocytose par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales [11, 12, 13]. La capacité des PM à générer des radicaux libres peut s'expliquer par la présence en surface de métaux et de molécules organiques ayant des propriétés rédox. Par ailleurs, il a été démontré que, pour une même composition chimique, plus les particules sont petites, plus elles sont aptes à générer un stress oxydant, ceci étant sans doute associé à l'augmentation de leur surface réactive par rapport aux fluides biologiques et aux cellules [14]. Cette rupture de l'équilibre redox à l'extérieur et à l'intérieur des cellules, s'il ne conduit pas à des réponses cytotoxiques conduisant à la mort cellulaire par nécrose ou apoptose, peut être à l'origine de l'activation de voies de signalisation cellulaires et de facteurs de transcription nucléaires qui régulent l'expression de gènes impliqués dans une variété de processus biologiques comme la prolifération, l'inflammation et les diverses réponses au stress particulaire. Elle peut aussi être à l'origine de lésions oxydatives de l'ADN conduisant à des mécanismes de génotoxicité. Les niveaux relatifs de pro-

oxydants produits et d'antioxydants présents dans les tissus déterminent le type de réponse biologique.

La réponse inflammatoire qui résulte de ces interactions et du stress oxydant fait actuellement consensus. Elle est très bien documentée à travers de nombreuses publications sur les cultures de cellules, chez l'animal après instillation intra-trachéale de particules ou inhalation, enfin chez l'homme (pour des revues voir [15]). Par exemple, l'exposition de volontaires sains à des PDi par instillation nasale, induit une augmentation du nombre de cellules inflammatoires, des cytokines, des chimiokines (signaux responsables du chimiotactisme) et des immunoglobulines E (IgE) spécifiques de la réponse allergique [7]. Elles augmentent la réponse spécifique à un allergène, ce qui leur confère un rôle d'adjuvant dans les pathologies allergiques telles que les rhinites allergiques et l'asthme. Le résultat d'un processus inflammatoire est également observé dans des Lavages Broncho-Alvéolaires (LBA) réalisés sur des volontaires sains après exposition à des échappements Diesel dilués [8]. L'infiltrat inflammatoire contient des neutrophiles (PNN), cellules jouant un grand rôle dans les bronchites chroniques mais également dans l'asthme et les rhinites allergiques.

Les mécanismes induits par les PM et associés aux effets cardio-vasculaires

L'athérosclérose est généralement reconnue comme un processus inflammatoire qui est étroitement lié à un dérèglement du fonctionnement de

l'endothélium vasculaire. La perte de l'intégrité de l'endothélium conduit à une perturbation des mécanismes de coagulation sanguine et à une libération de médiateurs de l'inflammation ainsi que de facteurs de croissance. Une inflammation chronique va être à l'origine de l'induction de plaques d'athérome et de dommages artériels, et peut conduire à l'infarctus du myocarde.

L'exposition à des niveaux élevés de particules atmosphériques peut induire chez les malades atteints de maladies cardio-vasculaires une aggravation de leur pathologie.

Les effets à court terme d'une augmentation de la concentration atmosphérique en PM₁₀ pourraient induire la modification de divers paramètres sanguins tels que la viscosité du plasma, et les facteurs de coagulation du sang. Ces perturbations sont attribuées à une inflammation systémique résultant de l'inflammation pulmonaire induite par les particules. Les études expérimentales ont été réalisées principalement chez des rongeurs, cependant, certaines d'entre elles ont montré des perturbations chez des volontaires soumis à des échappements Diesel dilués [16]. La question du passage dans le sang des particules par translocation s'est posée mais il n'a pas été prouvé chez l'homme, et il faut être prudent avec les extrapolations de l'animal à l'homme. Dans l'hypothèse d'un passage des particules dans le sang, elles pourraient avoir des effets directs sur les cellules endothéliales, les plaquettes sanguines et les plaques d'athérome, et être ainsi directement à l'origine des accidents cardio-vasculaires dont l'incidence est augmentée lors des pics de pollution particulaire.

Références bibliographiques

1. Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 823-39.
2. Brauer M, Avila-Casado C, Fortoul TI *et al.* Air pollution and retained particles in the lung. *Environ Health Perspect* 109, 1039-1043.2001
3. Chung A, Brauer M, del Carmen Avilla-Casado M *et al.* Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodelling. *Environ Health Perspect* 2003 ; 111 : 714-18.
4. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 899-905.
5. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V *et al.* Extrapulmonary translocation of ultrafine particles following whole body inhalation exposure to rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, 2002 ; 65 : 1531-43.
6. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V *et al.* Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, *Inhal. Tox* 2004 ; 16 : 437-45.
7. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997 ; 158 : 2406-13.
8. Salvi S, Blomberg A, Rudell B *et al.* 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 : 702-709.
9. Brook RD, *et al.* Particulate matter air pollution and cardiovascular disease, an update to the scientific statement from the American Heart Association *Circulation*, 2010 ; 121 : 2331-78.
10. Li N, Sioutas C, Cho A *et al.* Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect* 2003 ; 111 : 455-460.

11. Boland S, Baeza-Squiban A, Bonvallot V *et al.* Responses of human airway epithelial cells in culture to diesel exhaust particles. *Am. J. Resp. Crit Care Med.* 1999 ; 159 : 464.
12. Baeza A, Marano F. Pollution atmosphérique et maladies respiratoires : un rôle central pour le stress oxydant. *Médecine Sciences* 2007 ; 23 : 497-507.
13. Kelly FJ, Mudway IS. Particle-mediated extracellular oxidative stress in the lung. Particle toxicology, ed Donaldson K and Borm P, CRC Press, 2007 : 90-117.
14. Donaldson K, Beswick PH, Gilmour PS. Free radical activity associated with the surface of particles : a unifying factor in determining activity? *Toxicol Lett.* 1996 ; 88 : 293-8.
15. Marano F, Aubier M, Brochart P *et al.* Impacts des particules atmosphériques sur la santé : Aspects toxicologiques. *Environnement, Risques et Santé* 2004 ; 3 : 87-96.
16. Mills NL, Tornqvist H, Robinson SD *et al.* Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impairment endogenous fibrinolysis. *Circulation* 2005 ; 112 : 3930-6.

