

Qualité de l'air dans les transports collectifs et personnels

Table ronde animée par le Dr Gilles Dixsaut, Médecin de Santé publique, Institut National du Cancer (INCA) et Dr Francis Martin, Pneumologue, Centre hospitalier de Dreux.

Aspects scientifiques et médicaux

Transports et santé respiratoire

Pr Michel AUBIER et Pr Isabelle TILLIE-LEBLOND
Pneumologues, CHU Bichat - Paris et CHU de Lille

Michel AUBIER

En situation de repos, nous inhalons chaque jour 10 000 à 15 000 litres d'air. Les poumons constituent donc une surface d'échange très importante, de l'ordre de 100 mètres carrés lorsque toutes les alvéoles sont dépliées. Tous les polluants présents dans l'air extérieur pénètrent dans le poumon. Un certain nombre de pathologies sont liées à ces inhalations de polluants : maladies obstructives bronchiques, asthme, BPCO voire cancers - avec pour ces derniers des preuves qui restent discutées. Nous vous parlerons aujourd'hui essentiellement de l'asthme.

Pollution atmosphérique et asthme

L'asthme est l'archétype de la maladie environnementale. En effet, la prévalence de l'asthme a largement crû ces trente dernières années. Les dernières études montrent qu'il a tendance à stagner chez l'adulte mais qu'il continue à croître chez l'enfant. Une étude s'est penchée sur la prévalence de l'asthme et de la rhinite dans deux générations successives parmi une population écossaise. Elle révèle une augmentation très frappante de la prévalence entre la génération des parents (années 1970-1975) et celle des enfants (1996), pour l'asthme et encore plus pour la rhinite allergique - et de façon un peu plus marquée chez les femmes que chez les hommes. En une génération, cette augmentation de la prévalence ne peut être due qu'à des facteurs environnementaux. Elle constitue donc un problème environnemental.

Dans les différents facteurs impliqués, la pollution atmosphérique a été mise en cause. En effet, les polluants que l'on inhale, et notamment les particules, sont en contact direct avec l'épithélium. Les cellules épithéliales sont capables de les endocyter. Lorsque les particules ont pénétré dans ces cellules, ces dernières sont activées. Cette pénétration de particules dans les cellules épithéliales des voies aériennes induit une réponse inflammatoire et une réponse immune - les deux étant liées.

1. Réponse inflammatoire épithéliale

Dans l'un de nos travaux, nous avons exposé des cellules épithéliales humaines, en culture primaire, à des particules diesel. Au bout de 48 heures, un certain nombre de protéines étaient sécrétées par ces cellules épithéliales. Nous nous sommes particulièrement intéressés au GM-CSF, une cytokine. Lorsqu'on expose ces cellules aux particules diesel, on observe une augmentation très nette de la production de GM-CSF. En revanche, lorsqu'on prend les mêmes particules mais que l'on retire un certain nombre de produits qui sont adsorbés sur le corps carboné desdites particules (notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques), il ne se produit plus d'augmentation de GM-CSF. Les particules entraînent donc une production de cytokine pro-inflammatoire, notamment de GM-CSF, par les cellules épithéliales. Ceci est essentiellement dû à un des composants, les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Schématiquement, cette production de GM-CSF est liée à la production, dans la cellule épithéliale, de radicaux libres de l'oxygène. Il se produit un stress oxydant lié à ces particules lorsqu'elles pénètrent dans la cellule. Cela induit une signalisation cellulaire conduisant à une activation, au niveau du noyau, de gènes proinflammatoires, notamment de GM-CSF.

Le GM-CSF est une cytokine extrêmement importante dans l'induction de la réaction inflammatoire allergique. Lorsque l'épithélium est en contact avec un allergène, les cellules épithéliales sont stimulées. On sait maintenant qu'elles ont la capacité de produire de nombreuses molécules proinflammatoires, en particulier ce GM-CSF. Celui-ci est potentialisé par des polluants, notamment les particules. Le GM-CSF joue un rôle majeur dans l'activation de la cellule présentatrice d'antigène, cellule dendritique qui capte tout ce qui pénètre dans l'appareil respiratoire et présente les antigènes qui pénètrent au lymphocyte T présent dans les ganglions. Se déclenche ensuite la réaction immunitaire. De très nombreuses études ont montré que les polluants potentialisaient cette réaction allergique.

2. Les particules fines

La pollution routière est composée de particules, de monoxyde de carbone, de benzène, de NO₂, etc. Les moteurs diesel, même s'ils produisent moins de NO₂, produisent beaucoup plus de petites particules, qui ont manifestement des effets sur les cellules épithéliales. Il y a quelques années, on mesurait essentiellement les particules d'un diamètre de 10 micromètres. Or il s'est avéré que les particules les plus toxiques étaient plutôt les particules fines, de 2,5 micromètres, voire les particules ultrafines. Non seulement ces particules pénètrent très profondément dans l'appareil respiratoire, mais encore elles peuvent servir de vecteur à l'inhalation d'autres produits, comme des allergènes.

Plusieurs études ont montré que ces particules avaient un effet sur la fonction respiratoire. La plupart ont mis en évidence qu'elles avaient des effets pro-inflammatoires et pouvaient entraîner un certain nombre de symptômes chez les asthmatiques. Un article très intéressant, publié dans le *New England Journal of Medicine* en 2007, montre que si l'on réduit la concentration de particules dans l'atmosphère, on atténue le déclin de la fonction respiratoire lié à l'âge. Sur une période de dix ans, on a constaté une diminution de 10 µg/m³ du taux de PM10. Le déclin annuel de VEMS (volume expiratoire maximum seconde) est plus lent que lorsque la concentration de particules est plus élevée. Cela apporte la démonstration que lorsque la pollution atmosphérique diminue en termes de particules, il se produit un ralentissement du déclin de la fonction respiratoire.

3. Particules diesel et allergies

Les particules diesel ont été les plus étudiées. Elles peuvent amplifier la réponse inflammatoire allergique. L'exposition à la pollution par gaz diesel est un facteur favorisant le développement de l'allergie. Plusieurs études ont ainsi montré une fréquence accrue de sensibilisation aux pollens de cèdre du Japon le long des voies de circulation. On sait également que le diesel augmente la synthèse d'IgE, immunoglobuline très importante dans les réactions inflammatoires allergiques. Le diesel seul est capable d'augmenter la quantité d'IgE totales, notamment dans le lavage nasal. Lorsqu'on fait inhaler du diesel et un allergène (par exemple de l'ambroisie) à un sujet allergique à l'ambroisie, il produit plus d'IgE spécifiques à l'ambroisie que lorsqu'il inhale l'allergène sans les particules diesel. On sait en outre que le diesel modifie le profil de plusieurs cytokines proinflammatoires et qu'il joue un rôle clé dans la réaction allergique (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). Lorsqu'on expose des volontaires sains à ces particules, il se produit une réaction inflammatoire bronchique.

In vitro, il a été prouvé que les particules diesel étaient capables d'attirer des cellules impliquées dans la réponse allergique (comme des éosinophiles), et qu'il y avait une synergie avec un certain nombre d'allergènes (comme les acariens). Ces particules peuvent fixer les allergènes (pollens, chat). Les antigènes peuvent être modifiés dans leur conformation, et parfois augmenter l'immunogénicité.

On sait donc que le diesel est un adjuvant de la réponse allergique, essentiellement par le biais de l'augmentation de GM-CSF par la cellule épithéliale. Il induit un stress oxydatif pouvant aboutir à des lésions cellulaires. Lorsqu'on compare l'impact des particules de zone urbaine (diesel) et de particules de charbon sur l'épithélium respiratoire, on constate un effet toxique majeur des particules diesel.

On peut donc affirmer que le diesel représente un facteur déterminant de l'augmentation de prévalence et de morbidité des maladies allergiques en agissant non seulement sur les réponses allergiques préétablies, mais aussi sur leur genèse.

Conséquences cliniques de ces polluants

Isabelle TILLIE

En matière de santé publique, il est important de s'appuyer sur un niveau de preuve élevé, tant au niveau épidémiologique que sur les cellules et les modèles animaux. En vie réelle, il est difficile d'identifier un polluant isolé - alors qu'on peut exposer un animal à un polluant donné. En ce qui concerne le diesel, nous avons atteint un niveau de certitude important. Je vous présenterai quelques études faites en vie réelle, notamment en ce qui concerne le trafic routier et son impact sur la santé respiratoire.

1. Courir en zone urbaine: Hyde Park ou Oxford Street ?

Une étude anglaise s'est demandé s'il était préférable de faire du jogging à *Hyde Park* ou sur *Oxford Street*. Des asthmatiques légers à modérés, volontaires, ont été astreints à deux heures de marche en fin de matinée, à au moins trois semaines d'intervalle, dans les deux endroits. Ils parcouraient six kilomètres, avec un repos toutes les quinze minutes. Soit ils couraient le long d'*Oxford Street* dans la section réservée aux bus et taxis, soit ils couraient dans la zone

Interdite aux véhicules qu'est *Hyde Park*. Dans ces zones urbaines, une majorité des particules véhiculées étaient d'origine diesel. Les différents polluants (particules de toutes tailles y compris ultrafines, éléments de carbone et azotés) sont plus importants sur *Oxford Street* qu'à *Hyde Park*. Il apparaît que les asthmatiques, en particulier s'ils ont un asthme modéré, voient une chute rapide de leur fonction respiratoire au cours de l'effort, qui va de pair avec une inflammation et un stress oxydatif surajouté à l'allergie et à l'asthme préexistants. Ces résultats ne sont pas sans impact sur la vie quotidienne des individus.

2. Pollution et allergie

Une autre étude a évalué, parmi une cohorte de plus de 3 000 enfants, le taux de particules et de dioxyde d'azote sur le lieu de vie. L'évaluation de ces enfants a été revue à 2-3 ans puis à 6 ans pour analyser le lien entre l'exposition aux polluants et au trafic et l'évolution des maladies allergiques. On constate que le taux d'asthme est plus important chez les enfants qui présentent des taux importants d'exposition aux particules PM_{2,5} et qui se trouvent à moins de 50 mètres d'un axe routier. On observe également une sensibilisation accrue lorsqu'on est exposé à ces particules de façon importante et que l'on est proche d'un axe routier.

3. Trafic et apparition d'un asthme

D'autres études, portant sur des populations larges dans différents pays (notamment en Californie) ont abouti aux mêmes conclusions : quand on habite à proximité d'un axe routier ayant un trafic important, on a beaucoup plus de risques d'avoir un asthme que quand on en est plus éloigné. Chez les enfants, la proximité des sites les plus pollués entraîne une perte de 100 ml du VEMS. Certains auront un VESM inférieur à 80 %, ce qui représente une amputation importante de la fonction respiratoire chez l'enfant.

4. Autres polluants

Les particules ne sont pas les seuls polluants incriminés. Le dioxyde d'azote a aussi un effet néfaste chez l'asthmatique. L'exposition à des taux relativement faibles majore la réactivité bronchique. Cela amplifie la réponse inflammatoire induite par l'allergène. Ce polluant est donc un cofacteur de l'effet néfaste des allergènes sur la santé respiratoire, en particulier chez l'asthmatique. L'ozone a également été identifié de longue date. L'exposition à des pics, mais aussi l'exposition prolongée à des taux d'ozone supérieurs à la norme majorent le nombre d'hospitalisations pour asthme, le recours aux soins et les symptômes d'asthme.

5. Pollution et hospitalisations pour asthme

Une étude menée dans des services d'urgence à Taïwan a montré que chez l'enfant essentiellement, il existait une susceptibilité aux différents polluants beaucoup plus importante que chez l'adulte. L'enfant est donc probablement beaucoup plus sensible que les adultes à l'impact nocif d'une pollution urbaine, même à des taux inférieurs aux normes.

Une autre étude conduite dans 30 villes européennes et sur plus de 40 millions d'habitants a révélé que chez l'enfant, une augmentation de 10 µg/m³ de PM₁₀ près des lieux d'habitation suscitait un accroissement de 1,2 % des admissions hospitalières pour asthme. Chez les plus de 65 ans, les admissions pour asthme ou BPCO sont majorées de 1 % pour une augmentation de 10 µg/m³ de PM₁₀.

Nous avons évoqué la synergie avec les allergènes, mais il existe également une synergie entre pollution et virus. Une étude publiée en 2003 dans le *Lancet* a montré qu'un enfant

atteint d'une infection virale et exposé à des taux de polluants importants de dioxyde d'azote avait plus de risques d'avoir des symptômes plus sévères et d'être hospitalisé qu'un enfant non exposé à cette pollution.

6. Enfants et axe routier

Chez l'adulte, mais encore plus chez l'enfant, il est démontré que le fait de vivre à moins de 100 mètres d'un axe routier augmente le risque de survenue d'asthme, le risque d'être hospitalisé pour asthme mais aussi le risque d'être allergique et d'avoir un asthme qui suit.

7. Pollution et croissance pulmonaire

Il existe un niveau de preuve important pour affirmer que les enfants vivant dans des zones très polluées par différents agents provenant notamment de la combustion liée au trafic subissent une perte de fonction non négligeable. Les enfants sont à protéger. En effet, ils vivent davantage à l'extérieur que les adultes et hyperventilent plus. Il est probable qu'ils puissent être exposés aux particules *in utero*. Chez la souris enceinte, l'exposition à des particules diesel couplée à l'exposition à un allergène (OVA) induit une réponse inflammatoire exacerbée comparée aux souris témoins (allergène seul).

8. Ce que cache l'intérieur des voitures

A l'intérieur d'une voiture neuve ou d'occasion, on respire toutes sortes de composés organiques volatils, jusqu'à $15\,000\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (alors que le seuil de toxicité est de $100\ \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les matières plastiques, cuirs traités, laques, colles, etc. pourraient aussi avoir un impact sur la santé respiratoire.

9. Le vélo en ville ?

Les vélos ont l'avantage de pouvoir emprunter des voies peu embouteillées et éviter les grands axes et les tunnels, qui affichent une haute concentration en polluants. Pour sa part, la voiture a une prise d'air souvent située au niveau du pot d'échappement de celle qui précède. Son habitacle est en outre pollué. On sait que globalement, on est plus exposé à l'intérieur des automobiles aux différents polluants atmosphériques issus du trafic que quand on circule à vélo. Il est souhaitable que les cyclistes s'éloignent des véhicules. Utiliser les pistes cyclables et même les couloirs de bus diminue de 30 % à 45 % l'exposition aux polluants. Les cyclistes sont donc moins exposés que les conducteurs de voitures. Il leur est recommandé d'éviter l'arrière des bus et de prendre les petites rues.

10. Conclusion

Les méfaits de la pollution sont démontrés et sont déterminants pour la santé respiratoire. Si la pollution industrielle a été réduite, la pollution automobile prend le pas. Or la place du diesel en France est élevée par rapport aux autres pays. Il convient de réguler l'utilisation de polluants aériens (particules fines et ultrafines), de proposer des carburants avec rejet minimal de polluants, mais aussi de mener des études de toxicité. Une attention particulière doit être portée aux populations à risque. La protection individuelle (port de masques) est une mauvaise solution : mieux vaut modifier les conduites quotidiennes pour améliorer l'air de tous.