

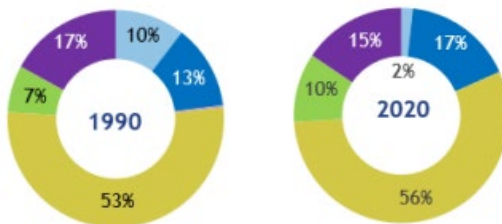
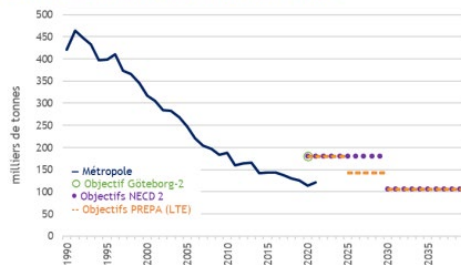
Toxbrake: Toxicité des particules de freinage

David Préterre, Ingénieur, CERTAM

Eléments de contexte

- Part relative des émissions particulières hors-échappement du secteur transport augmente et dépassera celle des émissions à l'échappement
- Emissions de PM2.5 en baisse constante depuis 1990 (rapport SECTEN 2022, CITEPA)

Evolution des émissions de PM_{2,5} en France



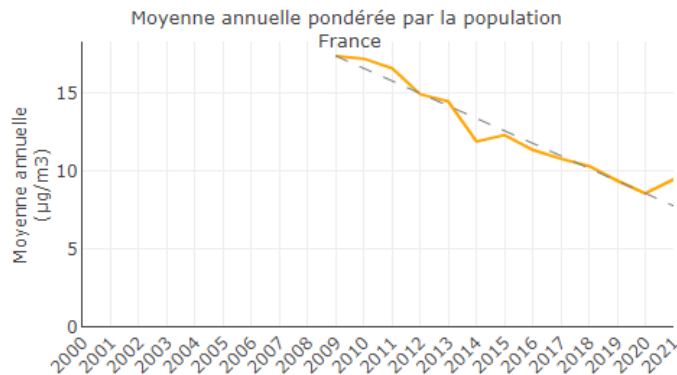
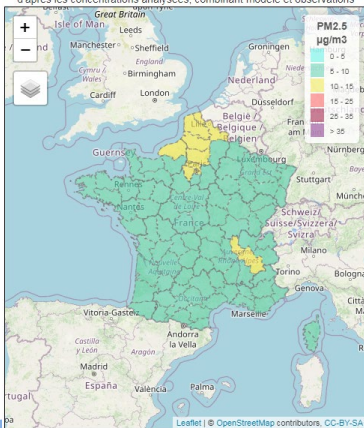
- Industrie de l'énergie
- Industrie manufacturière/construction
- Déchets (centralisés)
- Usage/activités des bâtiments
- Agriculture/sylviculture
- Transports

Eléments de contexte

- les **concentrations moyennes annuelles de PM_{2.5}** ont baissé de 50% entre 2009 et 2019 sur la France.
- En 2019, 5% de la surface du territoire reste néanmoins exposée à des valeurs au-dessus de la [valeur guide fixée par l'OMS](#) (10 µg/m³), soit 28% de la population. Même si ces niveaux restent préoccupants, une amélioration est constatée car en 2009, la totalité du territoire se trouvait exposée à des niveaux supérieurs à ce seuil.

Moyenne annuelle pondérée par la population de PM_{2.5} pour l'année 2021

d'après les concentrations analysées, combinant modèle et observations



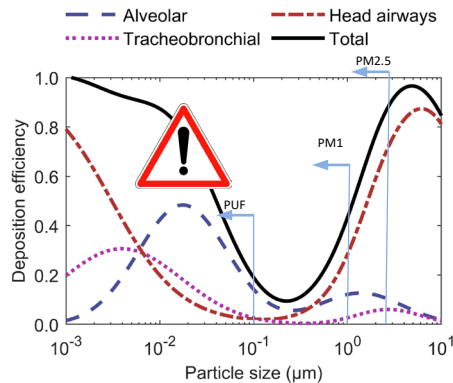
Contexte particulier des milieux confinés (saisine ANSES 09/2015)

Source: ineris.fr

Mardi 6 juin 2023 • Maison de la RATP - Paris 12

Toxicologie des particules aérosolisées

- ✓ Diamètre aérodynamique: conditionne le transport dans les voies respiratoires



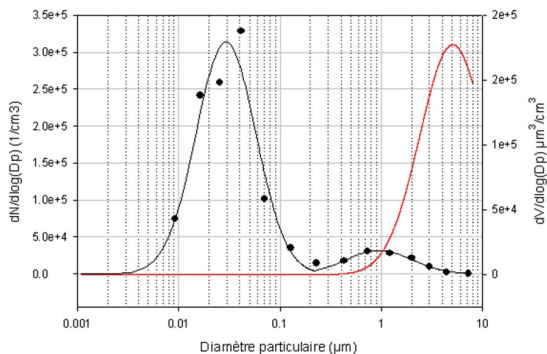
- Les particules > 1μm Dae s'impacteront majoritairement dans les voies respiratoires supérieures par des mécanismes inertiels. ~15% peuvent cependant atteindre les alvéoles.
- Entre 0.007μm et 0.5μm, déposition alvéolaire majoritaire par diffusion brownienne (50%)
- En-deçà, faible pénétration et/ou déposition dans les voies supérieures

PUF: + pénétrantes → + dangereuses

Efficacité de déposition particulaire dans le tractus respiratoire humain selon la taille des particules selon ICRP (1994) et Hinds (1999).

Figure extraite de Lepistö et al. (2020) Measurement of the human respiratory tract deposited surface area of particles with an electrical low pressure impactor, Aerosol Science and Technology, 54:8, 958-971

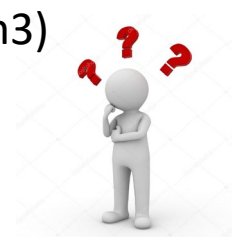
Toxicologie des particules de frein



Distribution freinage autoroutier présente 2 modes:

- ultra-fin centré sur 30nm, 50% déposition Fa
- fin, centré sur 1µm, 10-15% déposition Fa

- ✓ l'approche toxicologique classique est une approche massique ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
- ✓ Distribution en nombre montre la prédominance des PUF fortement pénétrantes
- ✓ Distribution en masse montre que >99% de la matière est >0.5µm



Toxicologie des particules

Exposition discontinue aux aérosols

AQG en moyenne annuelle/quotidienne/horaire

⇒ Comment faire le lien avec la toxicité?

⇒ Masse PUF << masse Particules de taille >1 μ m : dose --

mais

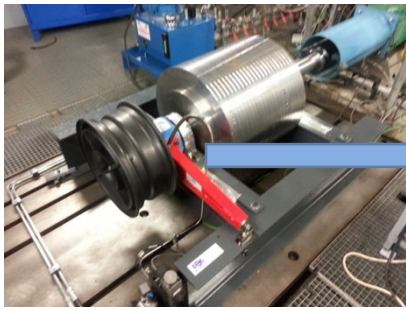
⇒ Surface spécifique PUF >> surface spécifique P>1 μ m: interactions ++

✓ Nouvelles métriques, nouvelles approches:

- Mesures « online »: LDSA (μ m²/cm³), carbone élémentaire, spéciation chimique
- Mesures « offline »: potentiel oxydant/inflammatoire in vivo/in vitro, ...

Méthodologie Toxbrake

- Génération discontinue des aérosols
- Besoin de maîtriser la dose administrée, application en bolus
- Besoin de maîtriser la distribution en taille des particules
- Approche *in vivo* pour l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme
- Choix des doses équivalentes:
 - De 0.05mg/kg à 5mg/kg, correspondant à
 - 50µg/m³ à 5000µg/m³ moyenne 24h
 - Soit entre 3x et 300x les valeurs cibles OMS PM2.5_24h (2021)



Cyclone PM1,
collecte ~1g/nuit

Stockage sous N2 à -80°C
Utilisation
extemporanée pour
instillation intra-nasale

Toxbrake

Caractérisation particules:

- Potentiel oxydant
- Mossbauer

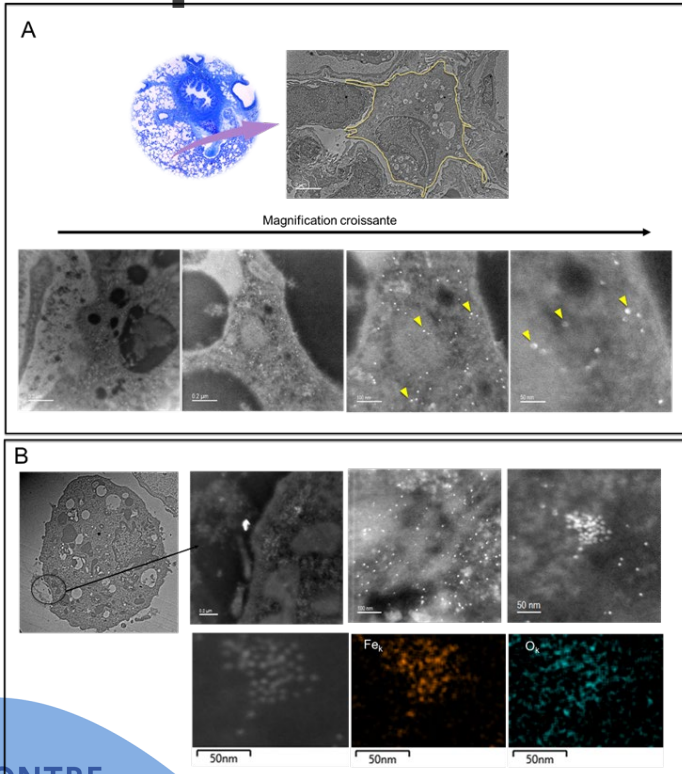
Instillation aiguë: 4 doses, instillation unique: 15µg → 1500µg
Instillation sub-aiguë: 2 doses, 5j/sem pdt 4 semaines: évaluations à J+1 et J+4semaines
Autorisation APAFIS: **#24110-2020021311081804**
de 50µg/kg à 5mg/kg équivalent à moyenne 24h 50µg/m3 à 5000µg/m3



LBA, sang, prélèvements organes

Analyses biochimiques, histologiques, expression génique

Principaux résultats Toxbrake



- présence de particules dans l'arbre respiratoire des animaux ainsi qu'une probable internalisation par des mécanismes restant à éclaircir.
- les quantités retrouvées apparaissent faibles au regard des doses instillées laissant supposer une distribution particulière différente de celle attendue et/ou de phénomènes de clairance/déglutition des particules particulièrement efficaces.
- Les macrophages alvéolaires présentent une accumulation cytoplasmique de particules de dimension nanométrique composées d'oxyde de fer

Principaux résultats Toxbrake

Les particules détectées sont

- Caractéristiques de la signature chimique des particules de plaquettes de frein
- Retrouvées dans les macrophages pulmonaires (++)
- Retrouvées jusque dans le compartiment basal de l'épithélium pulmonaire

Aucun mécanisme précoce d'activation pro-inflammatoire ni d'atteinte histologique n'ont été détectés dans cette étude après 4 semaines d'instillation

- En accord avec études récentes (Gerlofs-Nijland et al, Guo et al, Bernstein et al)
- dose effective au niveau du poumon profond?
- clairance muco-ciliaire et/ou captation par les macrophages?
- Devenir des particules au niveau du cœur et du foie? Bulbe olfactif?

Conclusions Toxbrake

- À l'issue des 4 semaines d'exposition, aucune létalité ni de phénomènes inflammatoires détectables à l'œil nu n'ont pu être détectés.
- pas de mise en évidence de modifications statistiquement significatives de paramètres liés à l'hémostase, à la formule sanguine, au recrutement de cellules immunocompétentes dans le tractus respiratoire ni à l'expression de gènes impliqués dans la lutte contre le stress oxydant ni à la production de cytokines pro-inflammatoires
- Un consensus scientifique relatif à la nature chimique et la surface réactive des particules semble se dessiner en complément du mode d'exposition et de la dosimétrie massique.