

# Impact mitochondrial de polluants aériens

## Exemple des émissions de moteur Diesel et du NO<sub>2</sub> sur la fonction cardiaque

C. Monteil

EA4651- Rouen

Toxicologie de l'environnement, milieux aériens et cancers



## Contexte Général : La pollution de l'air



6 décembre 1952. Les lumières de Piccadilly Circus disparaissent dans la brume. Photo Central Press/Hulton Archive/Getty Images

# Contexte Général : La pollution de l'air

« 92% de la population mondiale vit dans des lieux où les niveaux de qualité de l'air ne respectent pas les limites fixées par l'OMS » – (OMS, sept, 2016)

⇒ Problème de santé publique majeur

## Nombreux décès

2012 : 6,5 millions  
(11,6 % des décès dans le monde)  
17 à 42 000 en France

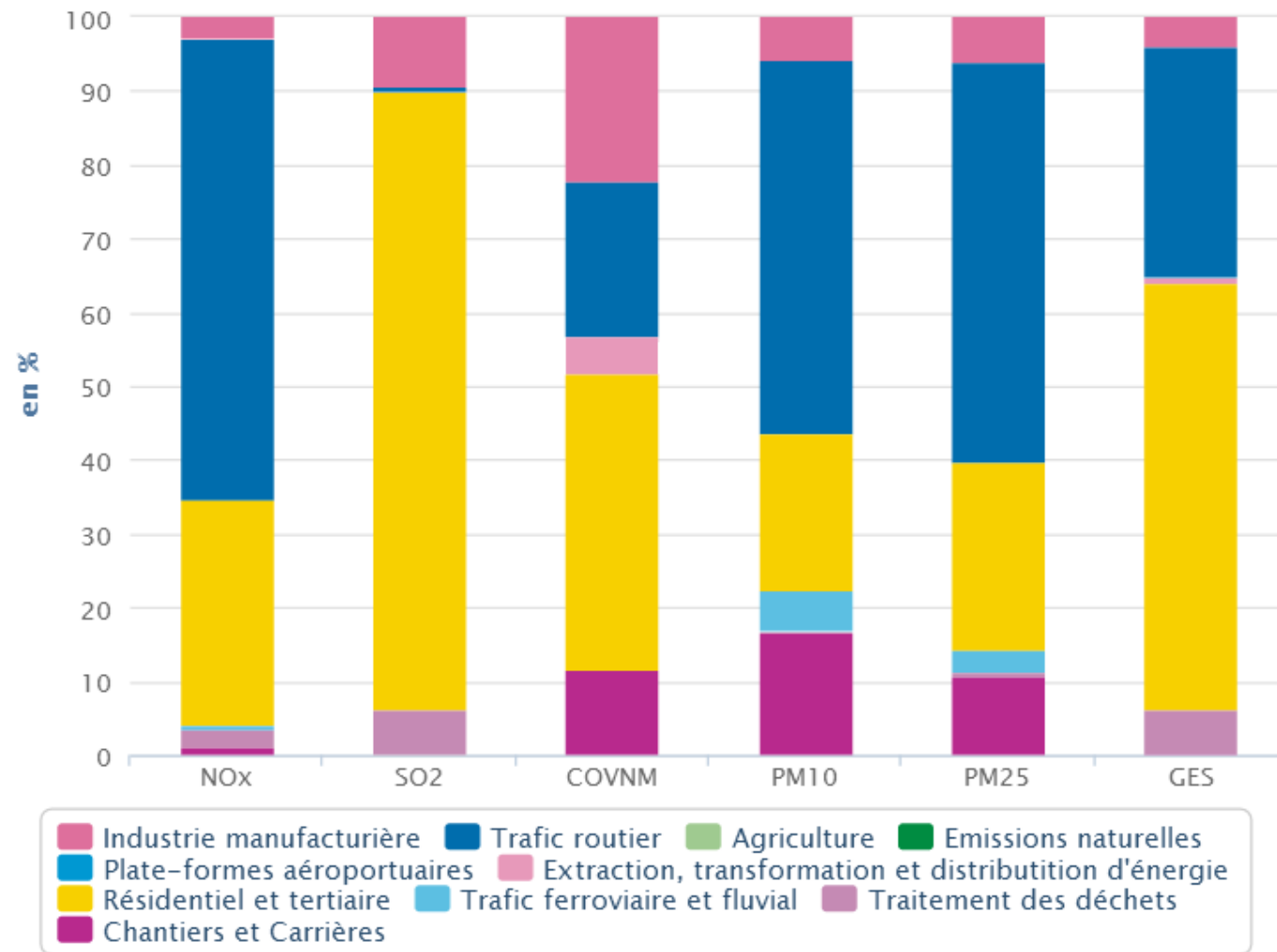
## Impacts sanitaires multiples

Respiratoires  
cancers  
cardiovasculaires

**Coût économique et financier  
élevé**

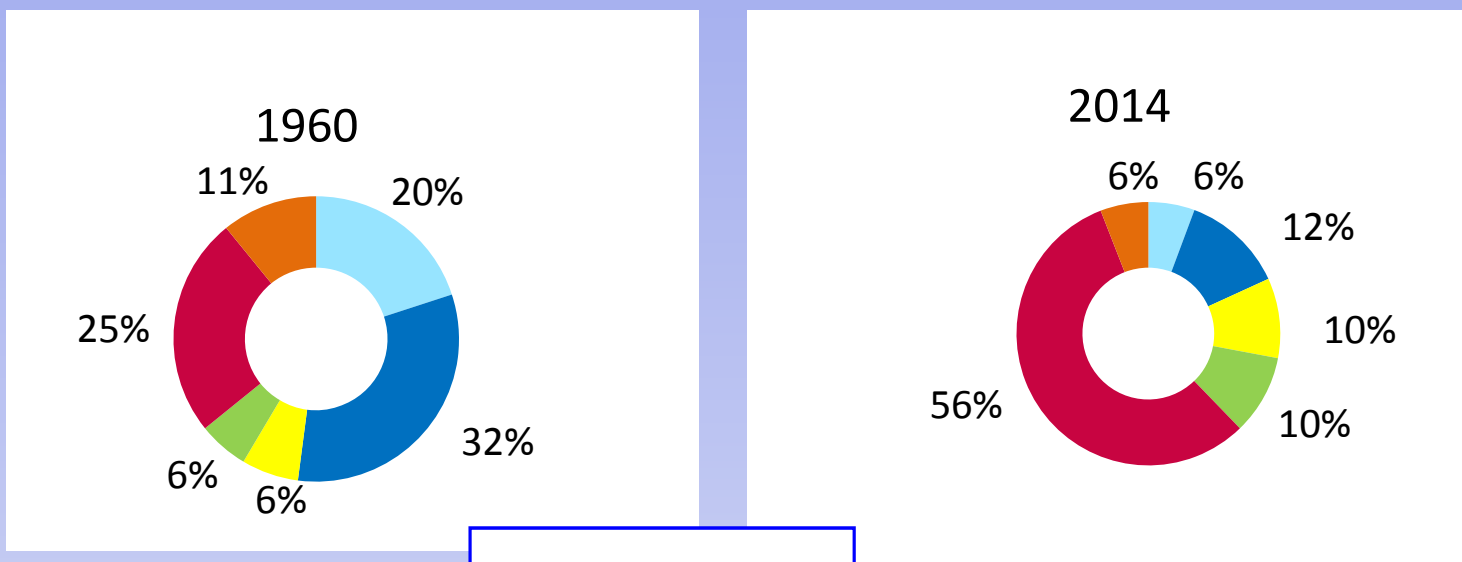
# Contexte Général : les différents secteurs émetteur

Contribution en % des différents secteurs d'activités aux émissions de polluants pour le département : Paris (estimations faites en 2014 pour l'année 2012)



# Contexte Général : Les NOx

La pollution liée aux émissions automobiles



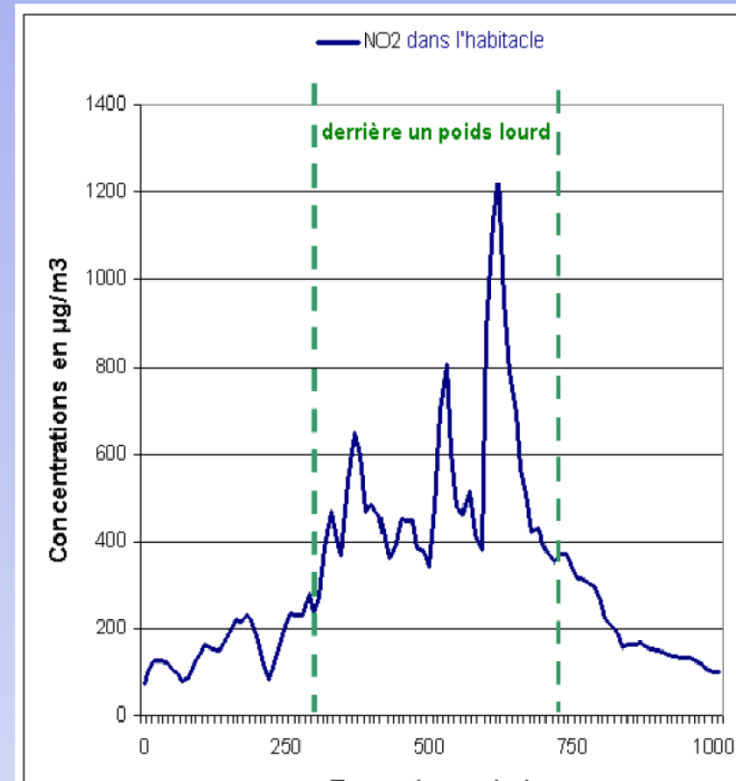
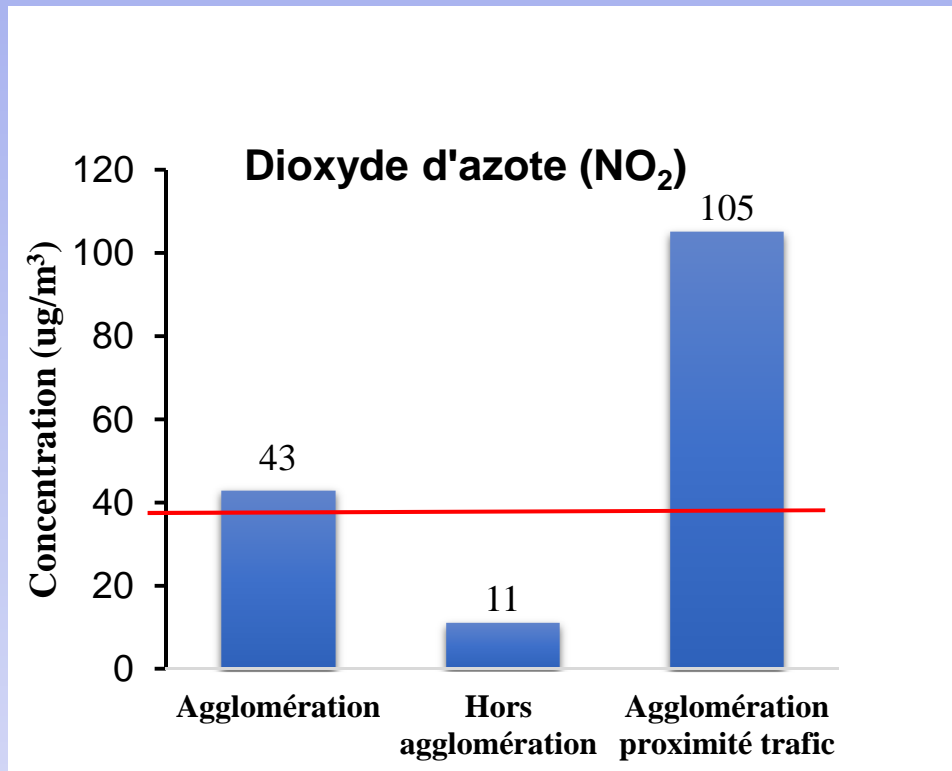
NOx



# Contexte Général : Le NO<sub>2</sub>

La plupart des émissions de NO<sub>x</sub> sont sous la forme de monoxyde d'azote (qui est rapidement converti en NO<sub>2</sub>)

Le NO<sub>2</sub> est un polluant indicateur des activités de transport, notamment le trafic routier



Airparif 2014

# Contexte Général : Le NO<sub>2</sub>

Open Access

Research

## BMJ Open Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions

I C Mills,<sup>1</sup> R W Atkinson,<sup>2</sup> S Kang,<sup>2</sup> H Walton,<sup>3,4,5</sup> H R Anderson<sup>2,3</sup>

Mills IC, *et al.* *BMJ Open* 2015;5:e006946. doi:10.1136/bmjopen-2014-006946

**Conclusions:** Our review provides clear evidence of health effects associated with short-term exposure to NO<sub>2</sub> although further work is required to understand reasons for the regional heterogeneity observed. The growing literature, incorporating large multicentre studies and new evidence from less well-studied regions of the world, supports further quantitative review to assess the independence of NO<sub>2</sub> health effects from other air pollutants.

# Contexte Général : Le NO<sub>2</sub>

## Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies

Annunziata Faustini<sup>1</sup>, Regula Rapp<sup>2</sup> and Francesco Forastiere<sup>1</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Dept of Epidemiology, Regional Health Service, Lazio Region, Rome, Italy. <sup>2</sup>Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland.

**Correspondence:** Annunziata Faustini, Dept of Epidemiology, Regional Health Service, Lazio Region, V. S. Costanza 53, 00198 Rome, Italy. E-mail: a.faustini@deplazio.it

**ABSTRACT** Exposure to ambient nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) has been linked to increased mortality in several epidemiological studies but the question remains of whether NO<sub>2</sub> is directly responsible for the health effects or is only an indicator of other pollutants, including particulate matter. The aim of the present review was to provide pooled estimates of the long-term effects of NO<sub>2</sub> on mortality, which are potentially useful for health impact assessment.

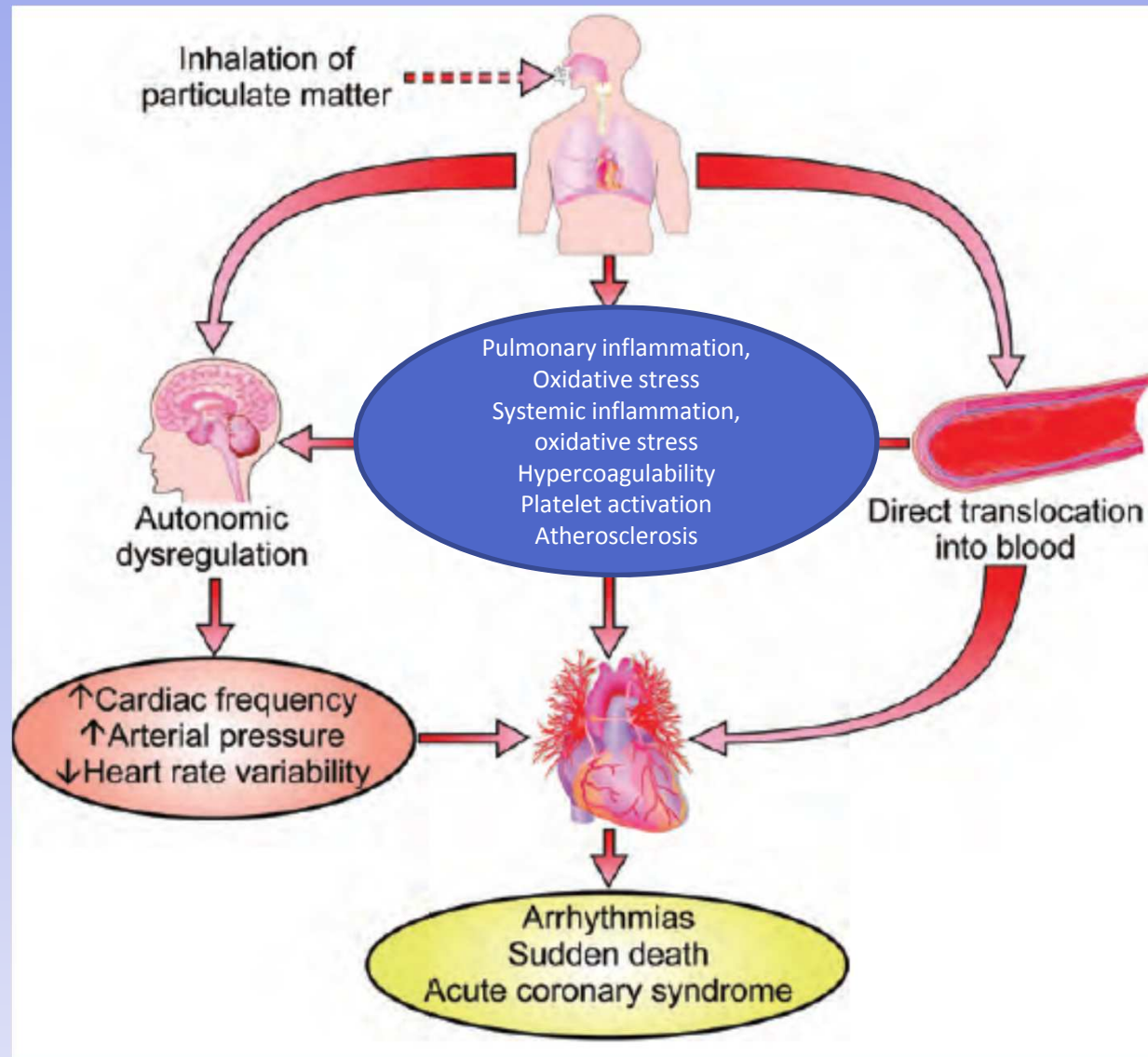
We selected 23 papers, published from 2004 to 2013, evaluating the relationship between NO<sub>2</sub> and mortality, also including an assessment of the effect of particulate matter exposure. A random-effects meta-analysis was carried out on 19 studies.

The pooled effect on mortality was 1.04 (95% CI 1.02–1.06) with an increase of 10 µg·m<sup>-3</sup> in the annual NO<sub>2</sub> concentration and 1.05 (95% CI 1.01–1.09) for particulate matter <2.5 µm in diameter (PM<sub>2.5</sub>) (10 µg·m<sup>-3</sup>). The effect on cardiovascular mortality was 1.13 (95% CI 1.09–1.18) for NO<sub>2</sub> and 1.20 (95% CI 1.09–1.31) for PM<sub>2.5</sub>. The NO<sub>2</sub> effect on respiratory mortality was 1.03 (95% CI 1.02–1.03) and 1.05 (95% CI 1.01–1.09) for PM<sub>2.5</sub>. Four bipollutant analyses with particulate matter and NO<sub>2</sub> in the same models showed minimal changes in the effect estimates of NO<sub>2</sub>.

There is evidence of a long-term effect of NO<sub>2</sub> on mortality as great as that of PM<sub>2.5</sub>. An independent effect of NO<sub>2</sub> emerged from multipollutant models.



# Contexte Général : Effets cardiovasculaires des PM



# Contexte Général : Effets cardiovasculaires du NO<sub>2</sub>

TOXICOLOGICAL SCIENCES 135(2), 437–450 2013  
doi:10.1093/toxsci/kft162  
Advance Access publication July 27, 2013

## Nitrogen Dioxide and Ultrafine Particles Dominate the Biological Effects of Inhaled Diesel Exhaust Treated by a Catalyzed Diesel Particulate Filter

Subramanian Karthikeyan,\* Errol M. Thomson,\* Prem Kumarathasan,† Josée Guénette,\* Debbie Rosenblatt,‡ Tak Chan,‡ Greg Rideout,‡ and Renaud Vincent\*.<sup>1</sup>

Chemosphere 82 (2011) 1589–1596



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Chemosphere

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/chemosphere](http://www.elsevier.com/locate/chemosphere)



Oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammatory response in rat heart to NO<sub>2</sub> inhalation exposure

Hongyan Li, Ming Han, Lin Guo, Guangke Li, Nan Sang\*

# Contexte Général

## Diesel, NO<sub>2</sub> et effets cardiovasculaires

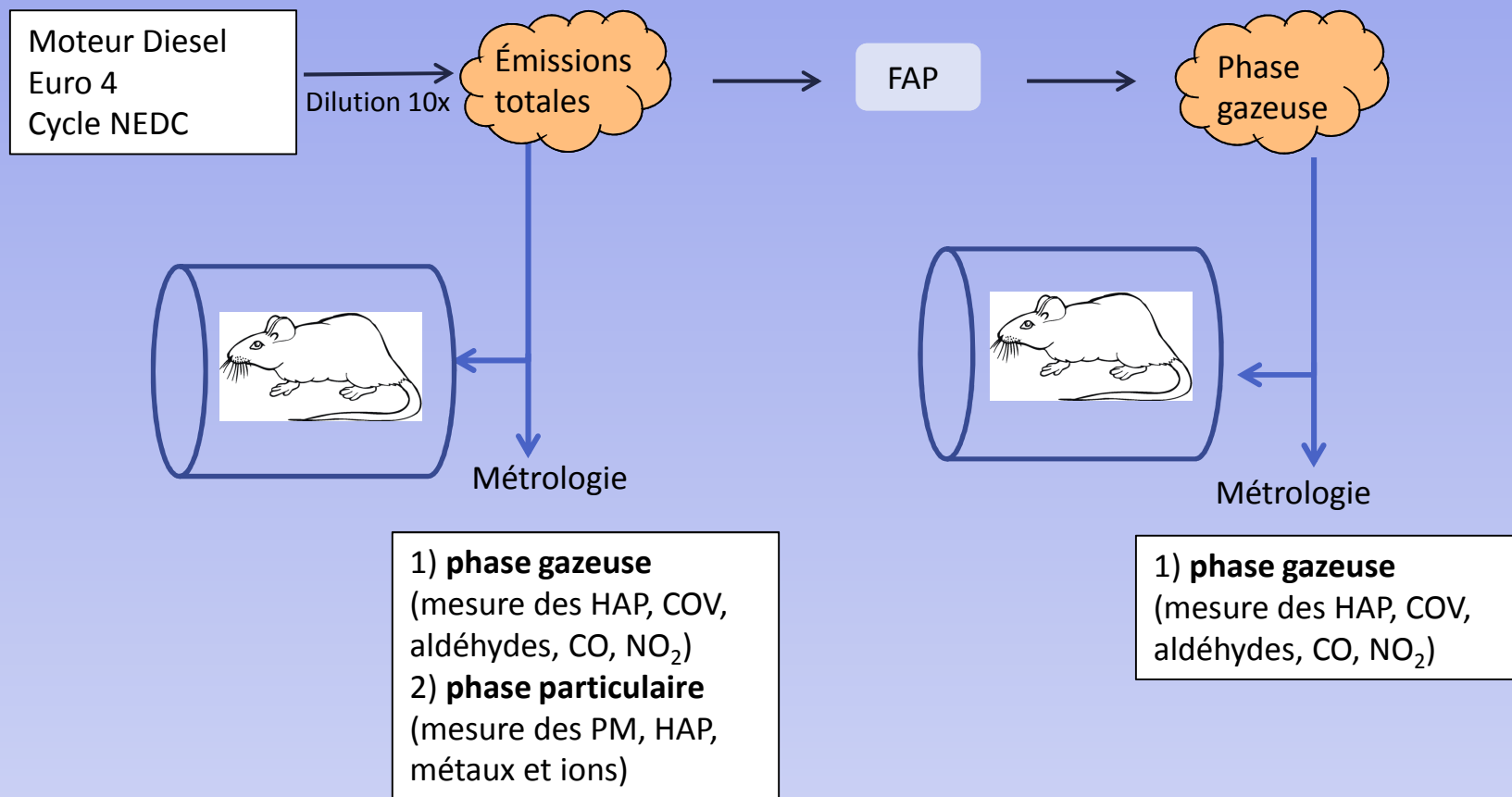
Rôle du NO<sub>2</sub> dans les effets cardiovasculaires des émissions de moteur Diesel ?

- \* Rôle de la phase gazeuse ?
- \* Rôle du NO<sub>2</sub> seul ?

Mécanismes sous-jacents ?



# Protocoles expérimentaux



Durée d'exposition

3 semaines

(3h/j; 5 j/semaine)

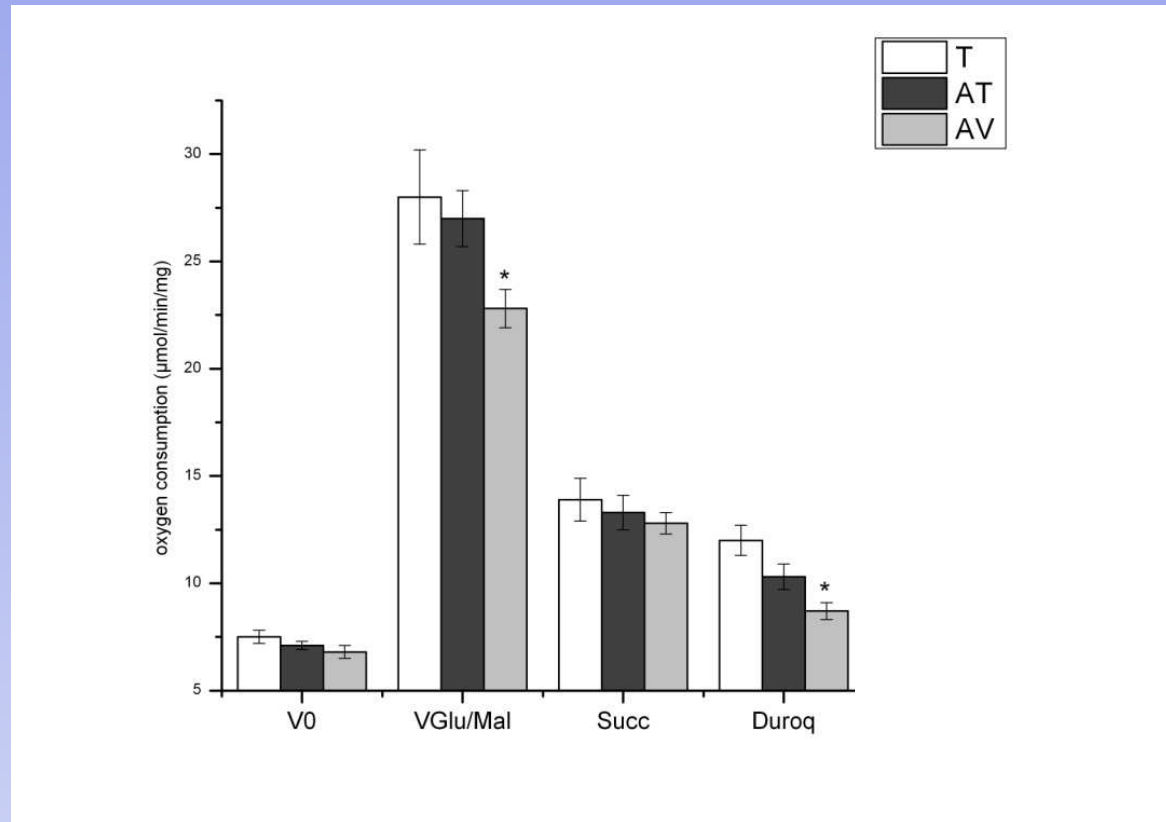
Période de récupération

20h

# Résultats Métrologie

Polluants mesurés	Diesel	
	Amont	Aval
PM (mg/m <sup>3</sup> )	2,36	nd
THC (ppm)	2,6/0,5	0,3/0,2
CO (ppm)	10,3/0	9,5/0
NO <sub>2</sub> (ppm)	1,3/3,2	1,3/3,3
NO (ppm)	1,7/1,9	1,5/1,6
Aldéhydes (µg/m <sup>3</sup> )	4,07	18,86
COV mono-aromatiques (µg/m <sup>3</sup> )	4,97	0,59
HAP (µg/m <sup>3</sup> )	0,54	0,46
Alcanes (µg/m <sup>3</sup> )	23,2	28,5

# Résultats Diesel et Mitochondries cardiaques

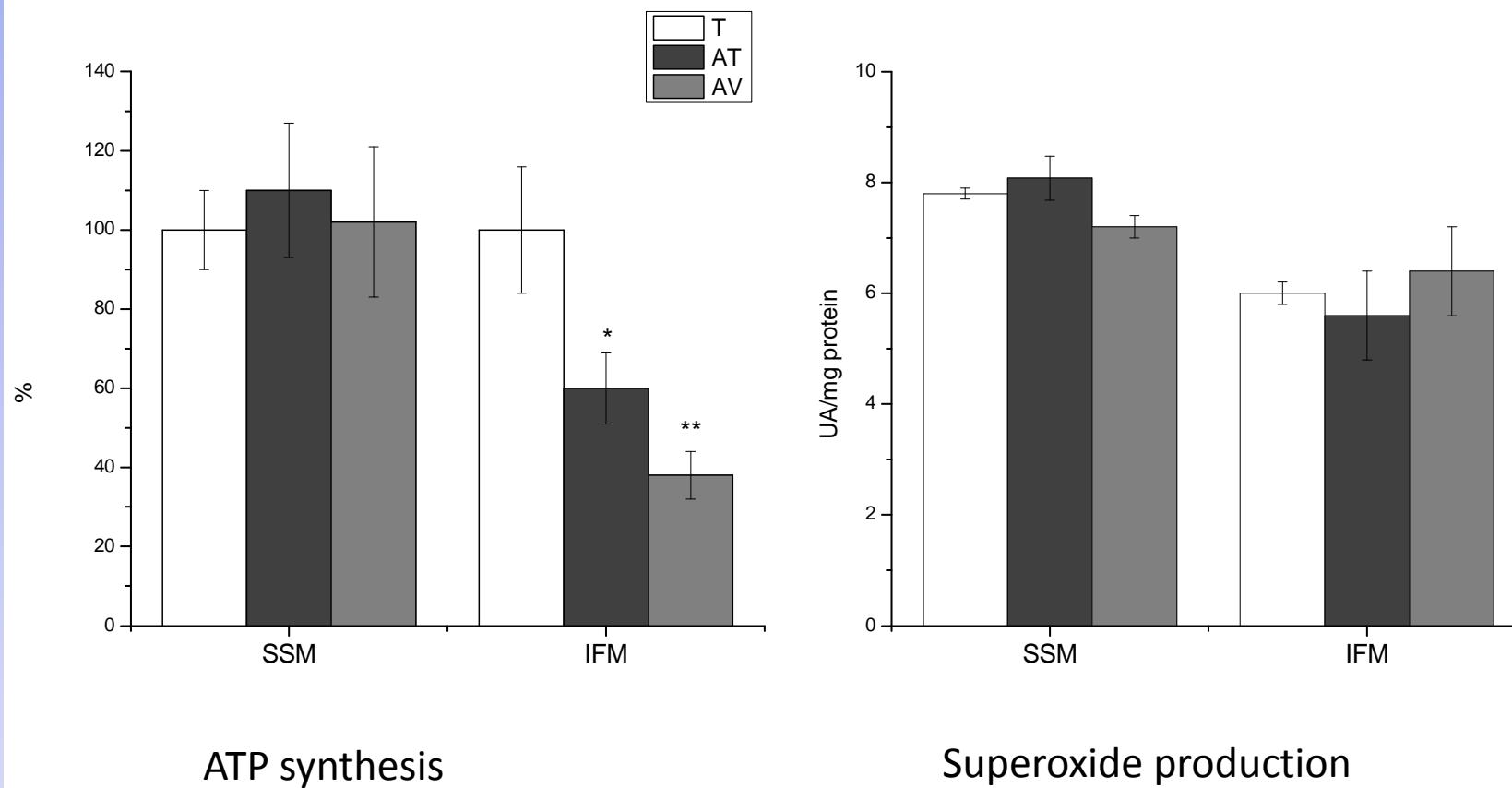


Répétées			
Complexe I	432 ± 37	323 ± 16*	330 ± 25*
Complexe III	528 ± 65	454 ± 101	462 ± 53
Complexe IV	1442 ± 114	1407 ± 102	1640 ± 138
Citrate synthase	1566 ± 100	1725 ± 76	1735 ± 166

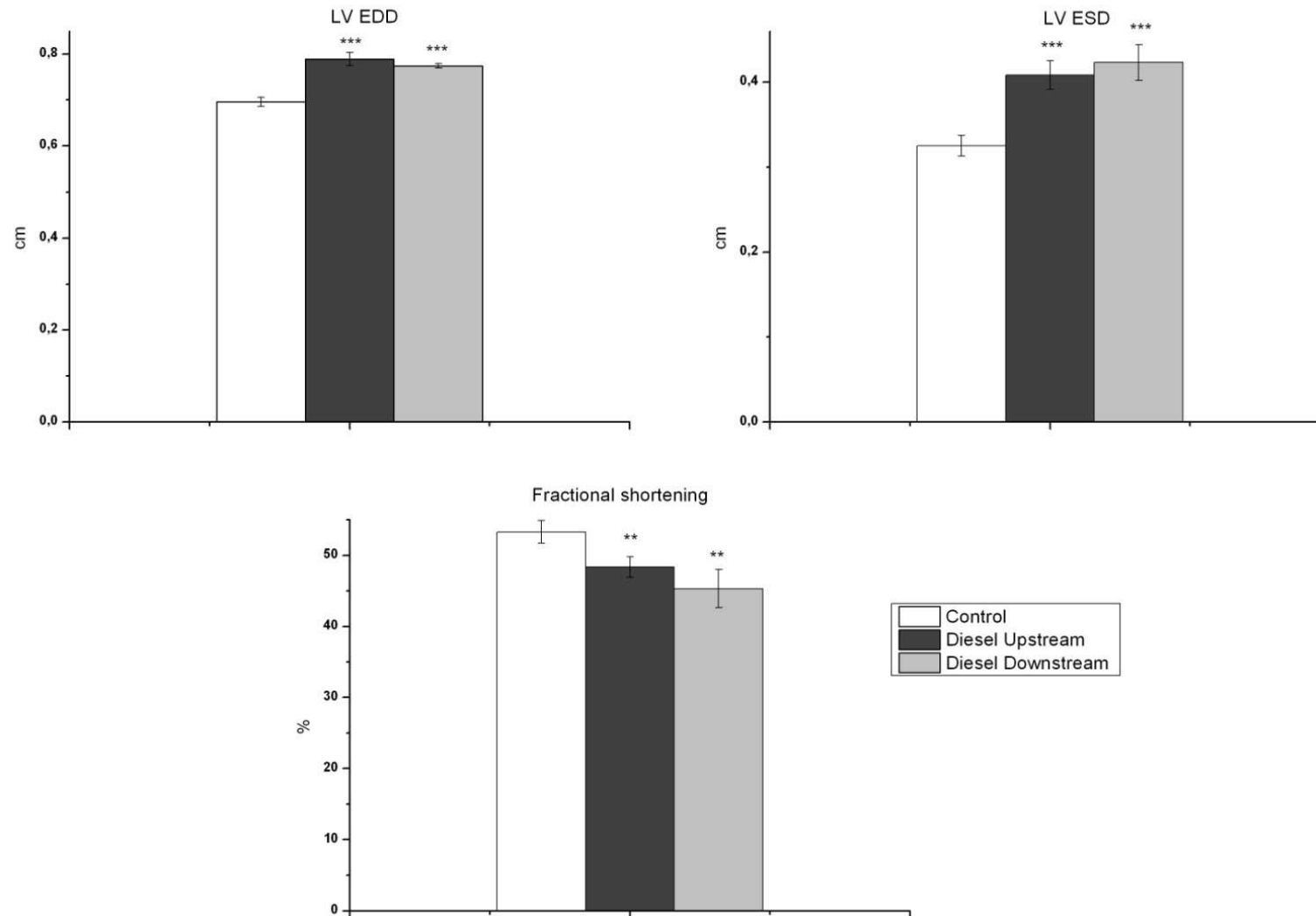
nmol/min/mg

\* p<0,05 vs Témoins, n=6

# Diesel et Mitochondries cardiaques

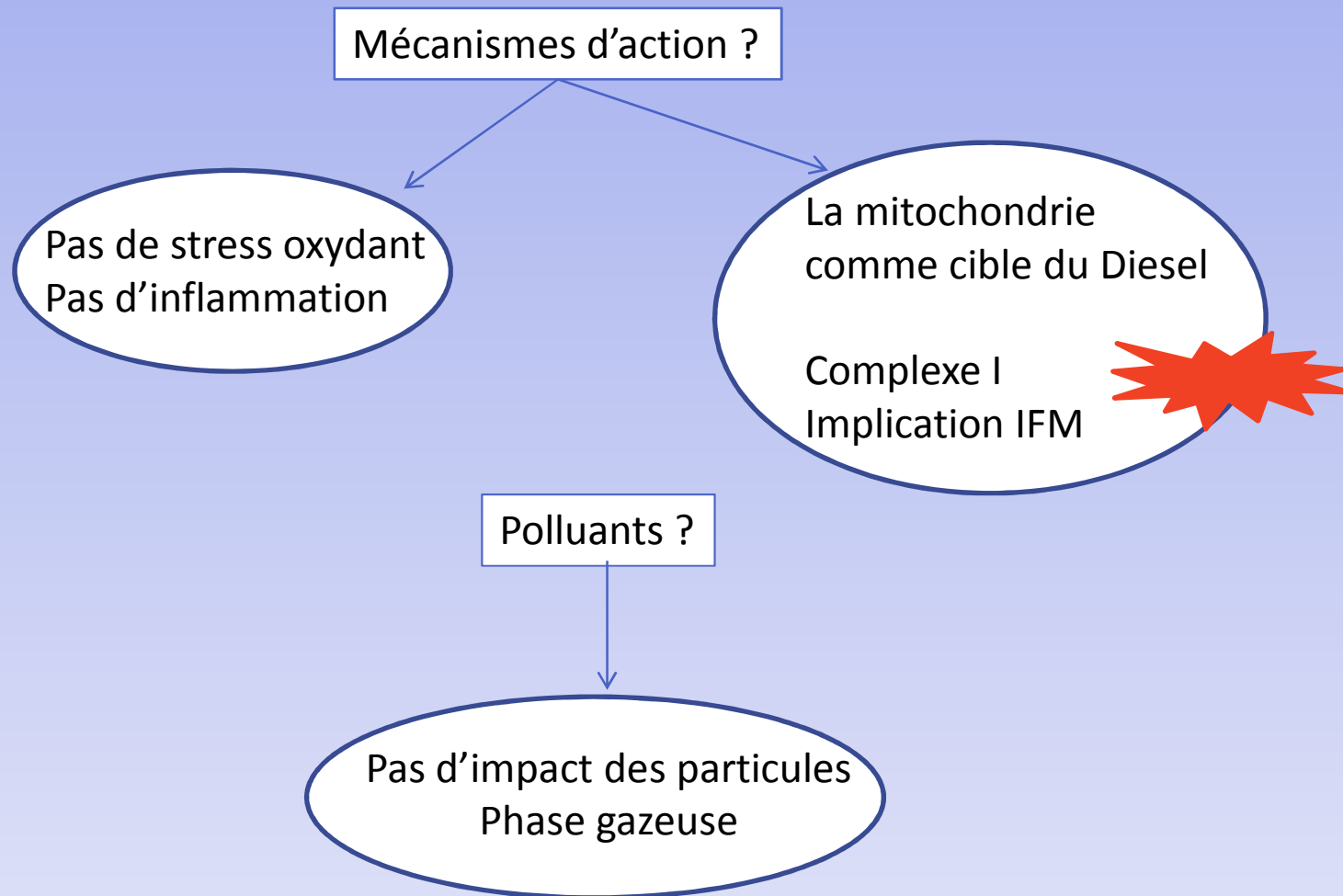


# Diesel et Fonction cardiaque

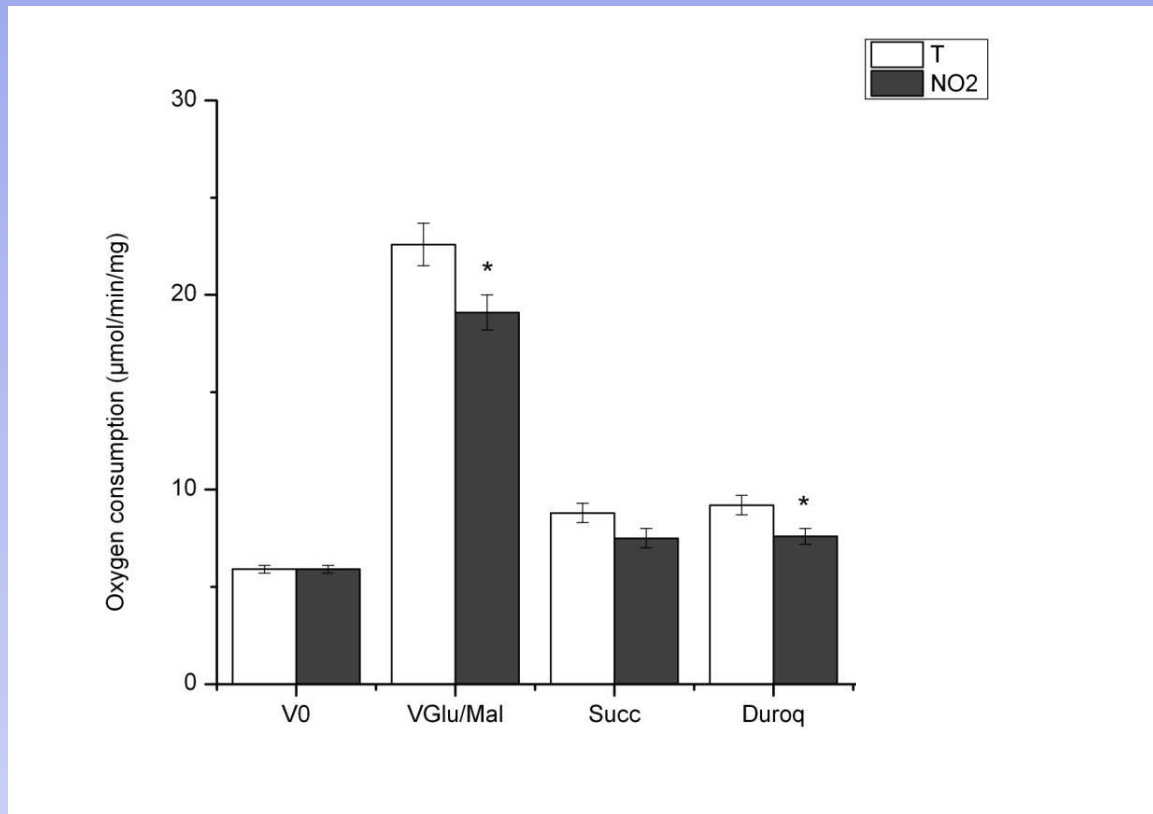


# Conclusion : La mitochondrie cible de la phase gazeuse

Une exposition répétée aux échappements d'un moteur Diesel représentatif du parc actuel altère la fonction cardiaque



# NO<sub>2</sub> et Mitochondrie

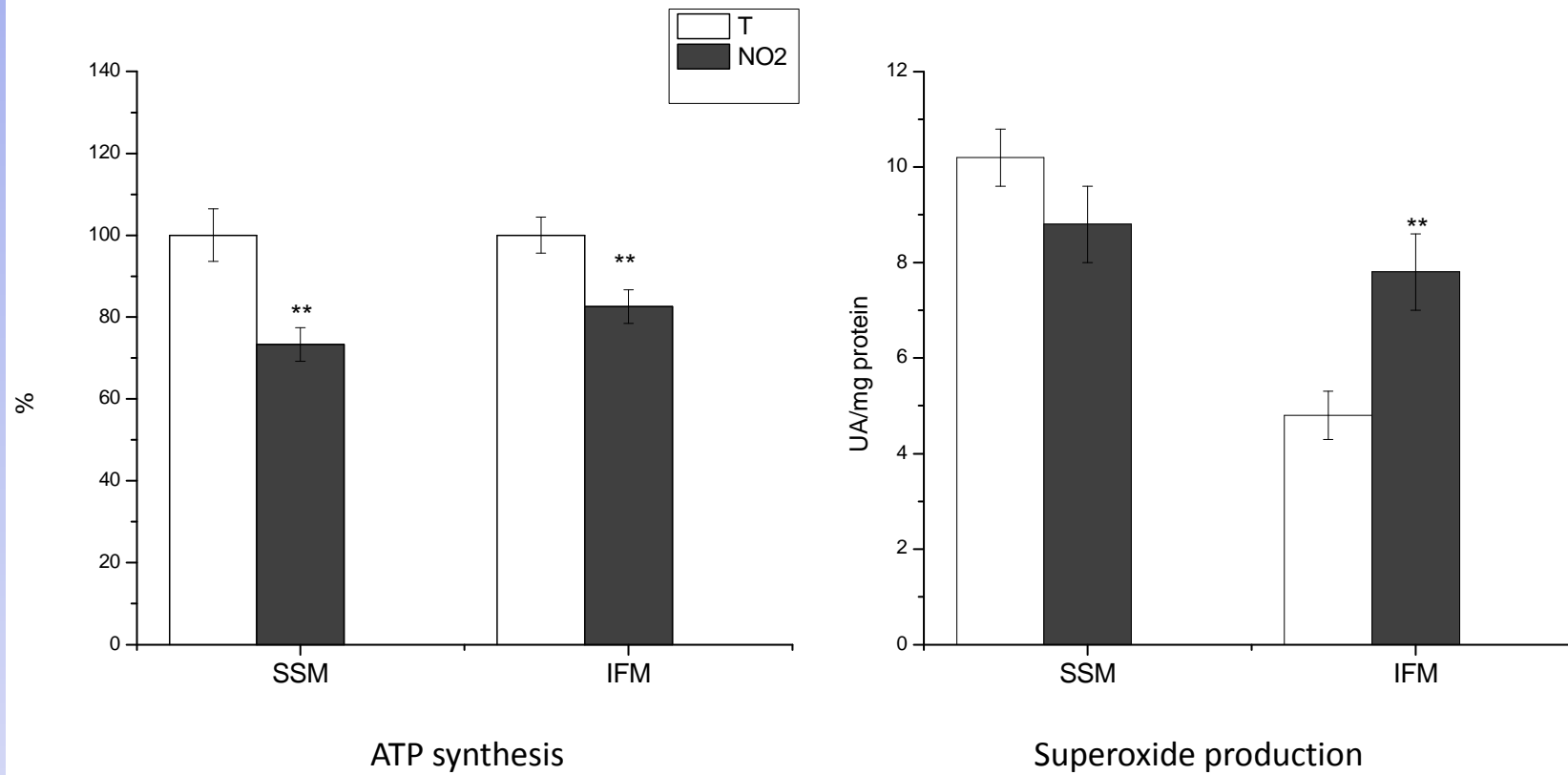


Répétées		
Complexe I	531 ± 22	412 ± 43*
Complexe III	69 ± 5	50 ± 5*
Complexe IV	357 ± 21	296 ± 13*
Citrate synthase	1746 ± 62	1784 ± 60

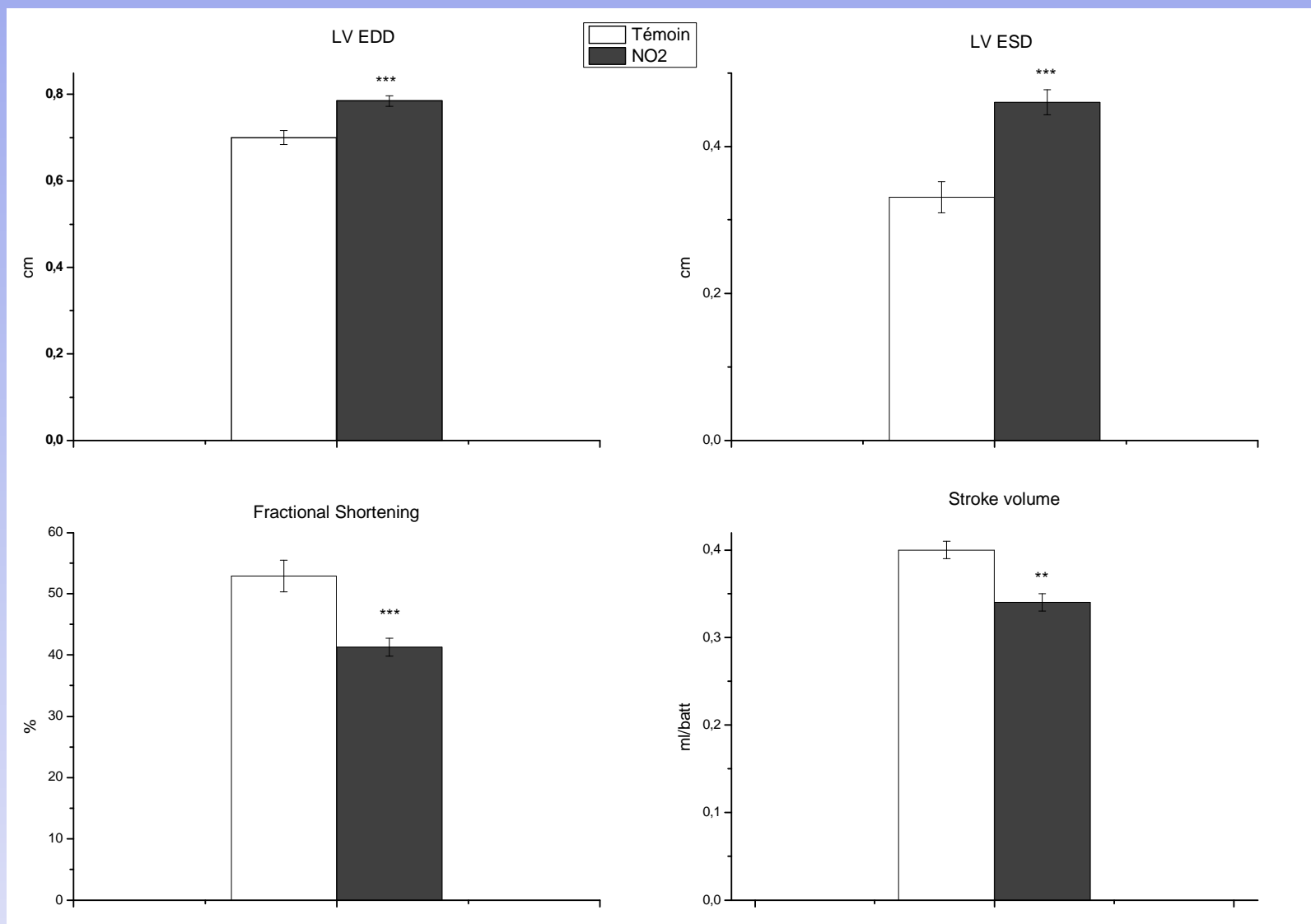
nmol/min/mg

\* p<0,05 vs Témoins, n=6

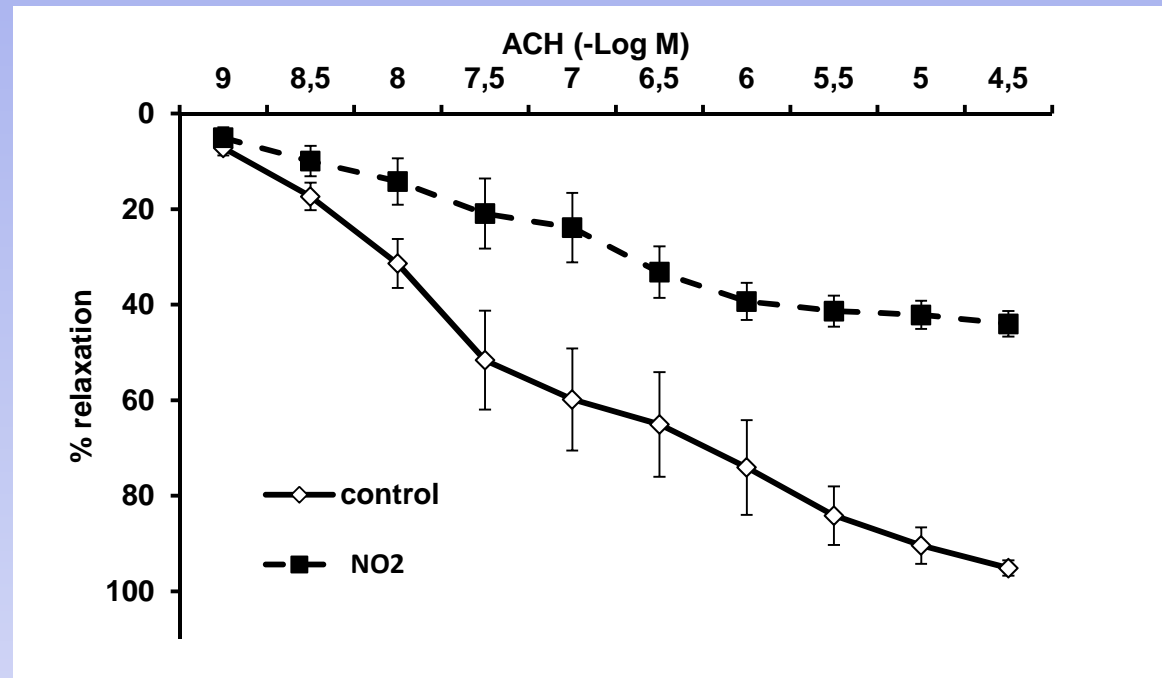
# NO<sub>2</sub> et Mitochondrie



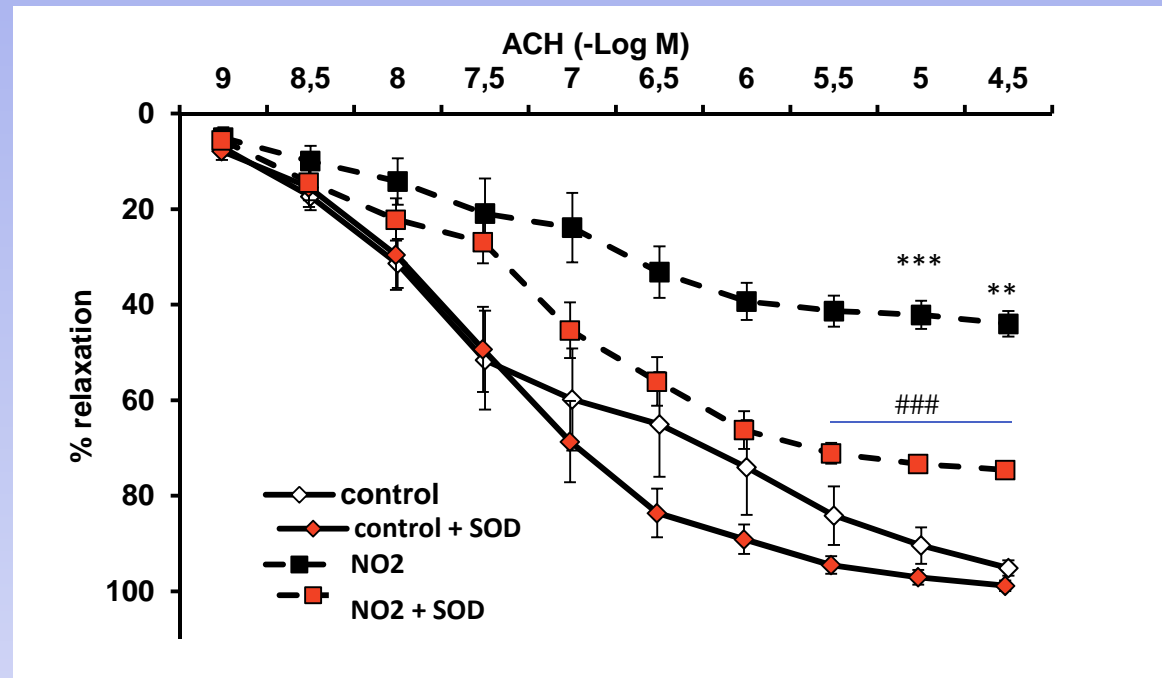
# NO<sub>2</sub> et Fonction cardiaque



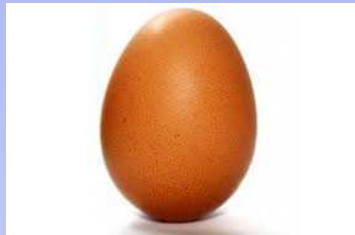
# NO<sub>2</sub> et Fonction vasculaire



# NO<sub>2</sub> et Fonction vasculaire

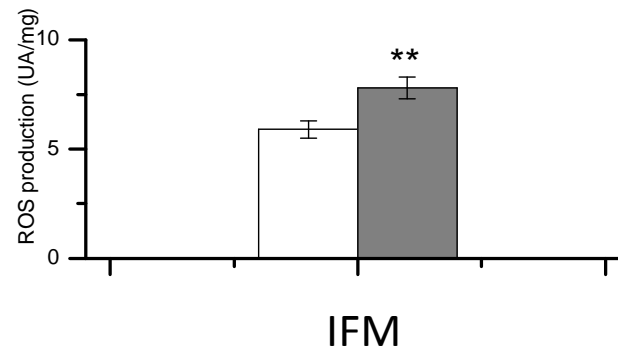
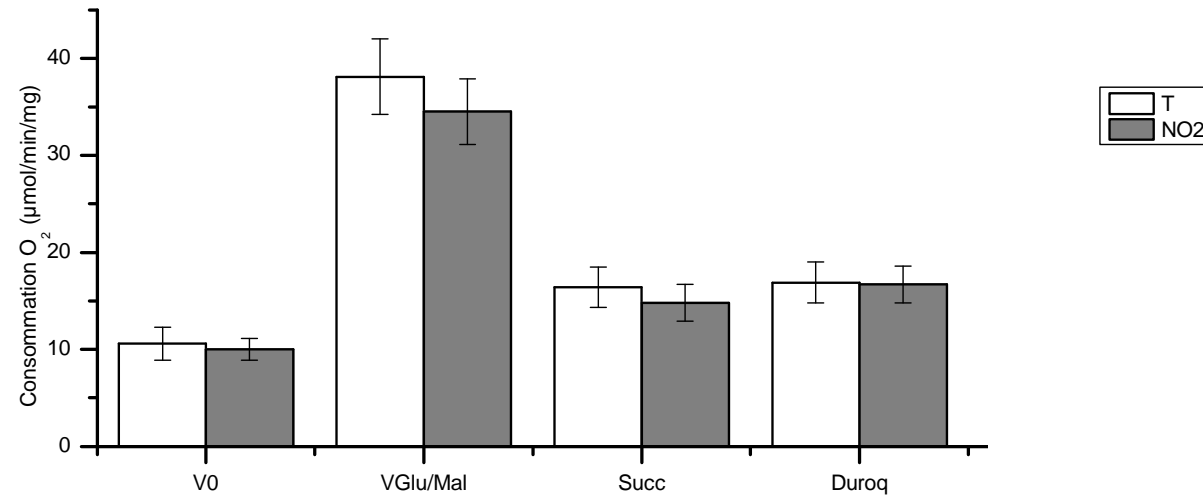


**La dysfonction mitochondriale est elle à l'origine de la dysfonction CV ?**



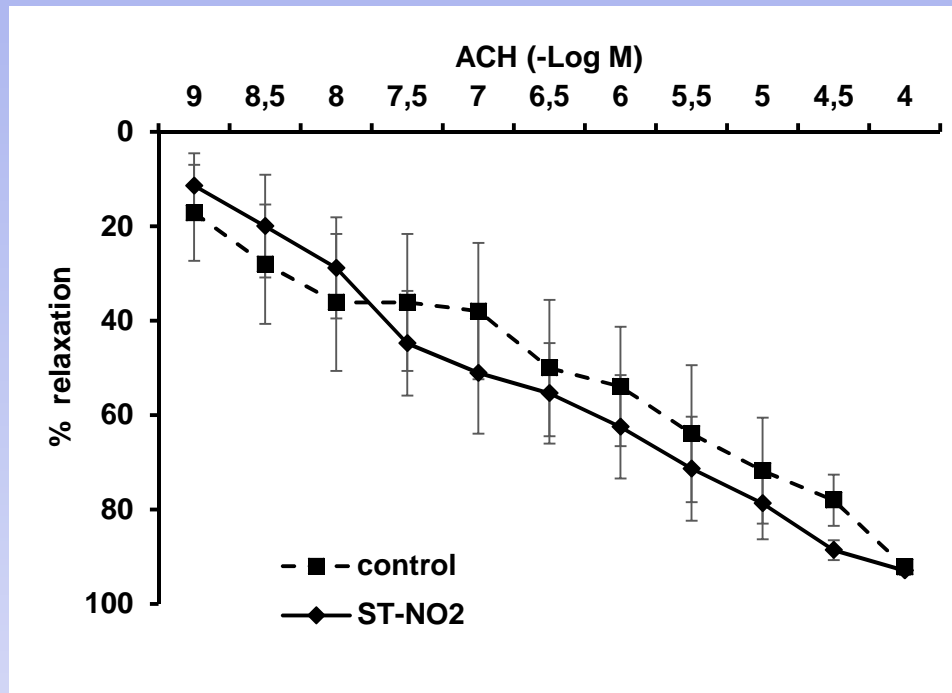
**Ou n'est elle qu'une conséquence ?**

# La mitochondrie, cible précoce ?

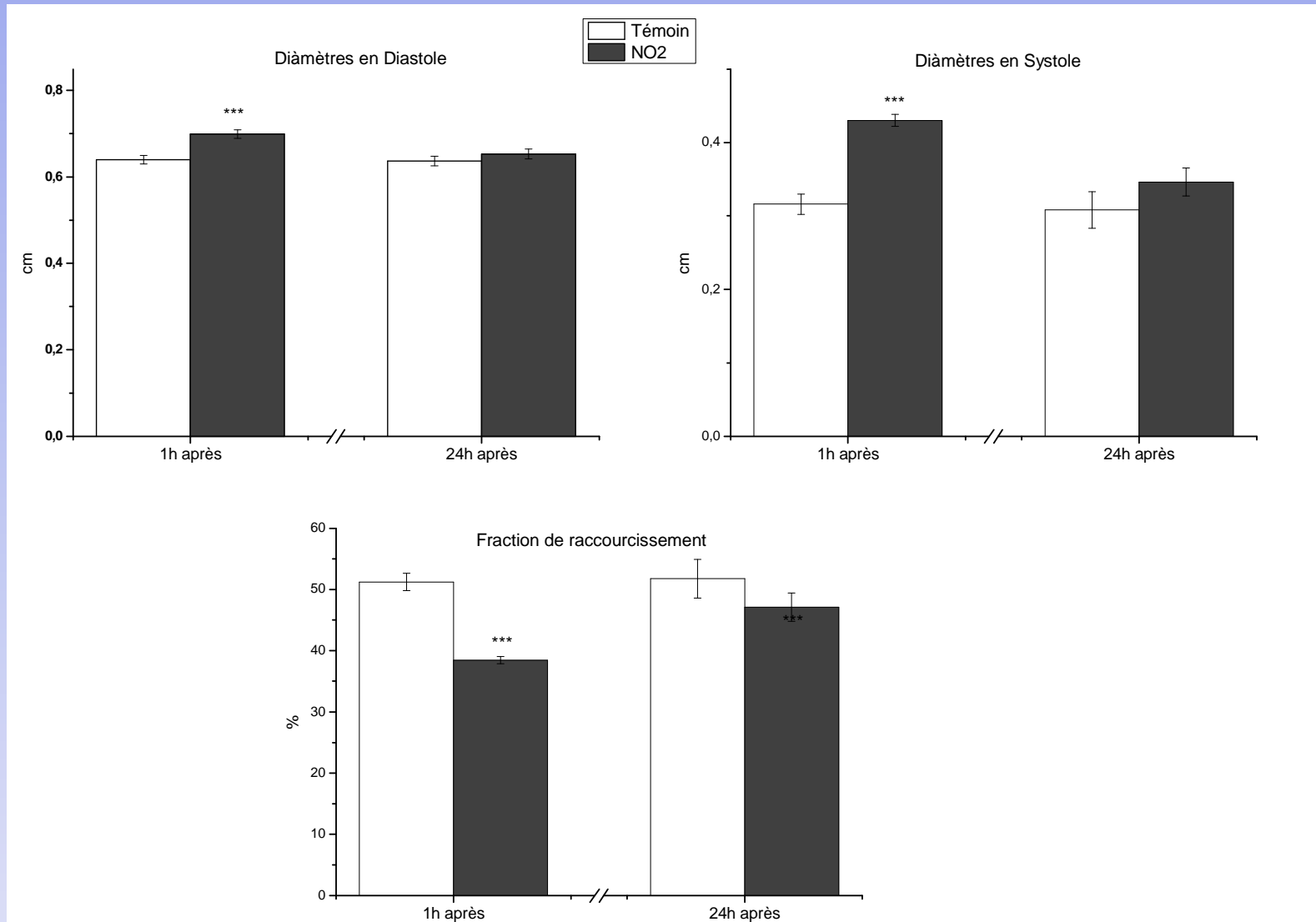


# La mitochondrie, cible précoce ?

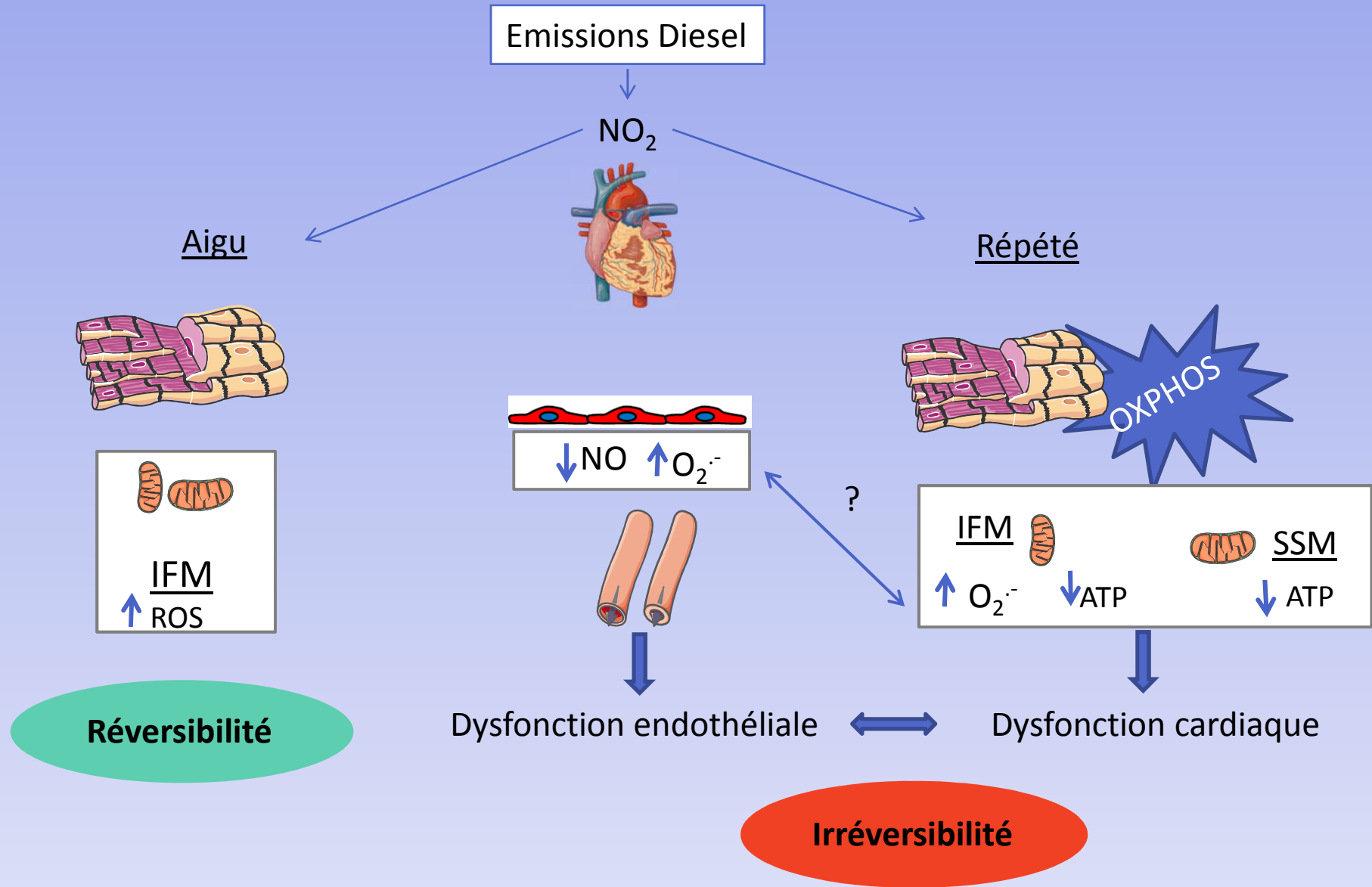
- exposition Unique



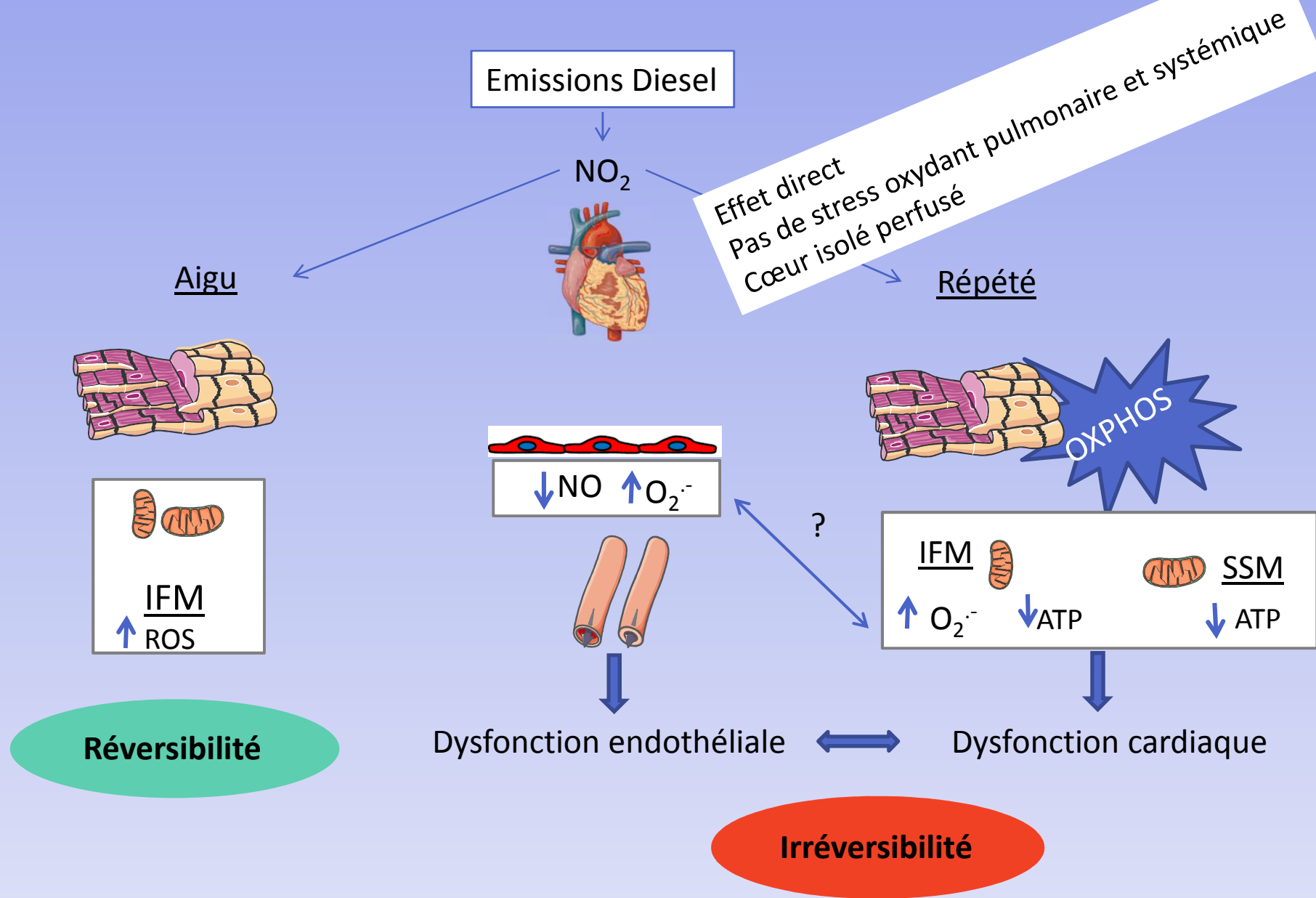
# La mitochondrie, cible précoce ?



# Conclusions



# Conclusions



# Remerciements

Ahmed Karoui  
Clément Crochemore  
C Corbière  
JM Vaugeois  
C Logie

**EA 4651 ABTE**

*Equipe Toxemac Toxicologie Environnement Milieux aériens  
Cancers  
(Rouen)*



Paul Mulder  
Vincent Richard  
Najha Harouki

**Inserm U1096**

*Pharmacologie des Dysfonctionnements Endothéliaux et  
Myocardiques (Rouen)*



David Preterre  
Frédéric Dionnet

**CERTAM**  
(Rouen)



Fabrice Cazier  
Dorothee Dewaele

**CCM**  
(Dunkerque)

