

Particule issue de la combustion diesel

un
nouveau
souffle
dans le
BTP

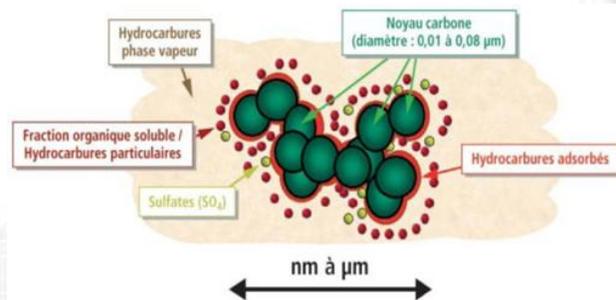
LES PARTICULES FINES

Surveillance de l'exposition aux particules diesel & fumées de bitumes

du 22 au 24
MAI 2019

METZ

Centre des Congrès
Robert Schuman



Structure élémentaire d'une particule de combustion automobile.
Source ADEME



Le Monde, 2 Avril 2016

Dr Renaud PERSOONS, Pr Anne MAITRE

Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale

Equipe de Médecine et Santé au Travail

CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes

Contacts: RPersoons@chu-grenoble.fr

<https://biologie.chu-grenoble.fr/toxicologie-professionnelle-et-environnementale>

SIST
Service Interentreprises
de Santé au Travail
BTP
Lorraine

GNMST BTP
GROUPEMENT NATIONAL MULTIDISCIPLINAIRE
DE SANTÉ AU TRAVAIL DANS LE BTP

Toxicité des gaz d'échappement des moteurs diesel (GEME)

Monographie CIRC (IARC, 2012):

- Augmentation du risque de cancer du poumon liée à une + forte exposition aux GEME (estimée par les niveaux de carbone élémentaire) chez des **mineurs** (*Attfield 2012; Silverman 2012*)
⇒ risque 2 à 3 fois plus élevé dans les catégories de + forte exposition cumulée ou moyenne
- Augmentation de 40% du risque de cancer du poumon chez les **cheminots** les plus exposés aux GEME, avec une ↗ du risque avec la durée d'exposition (*Garshick 2004*)
- Augmentation de 15-40% du risque de cancer du poumon chez **chauffeurs routiers et dockers** exposés régulièrement aux GEME (*Garshick 2008*)
- Génotoxicité des GEME: adduits volumineux, dommages oxydatifs, ruptures de brins, mutations, échanges de chromatides sœurs
- ↗ expression des gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques, stress oxydatif, inflammation, réponse antioxydante, apoptose et cycle cellulaire

Classification:

CIRC 1 des Gaz d'échappement des moteurs diesel

CIRC 2B des Gaz d'échappement des moteurs essence

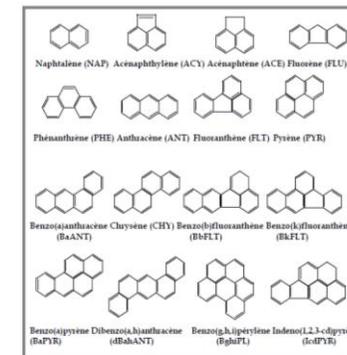
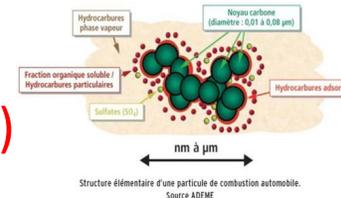
Composition des gaz d'échappement des moteurs diesel

Phase gazeuse:

- Monoxyde de carbone
- Oxydes d'azote (NO, NO₂)
- Composés Organiques Volatils (COV): Benzène, Toluène, Xylène, Ethylbenzène, Triméthylbenzène
- Formaldéhyde
- Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) & Nitroarènes

Phase particulaire:

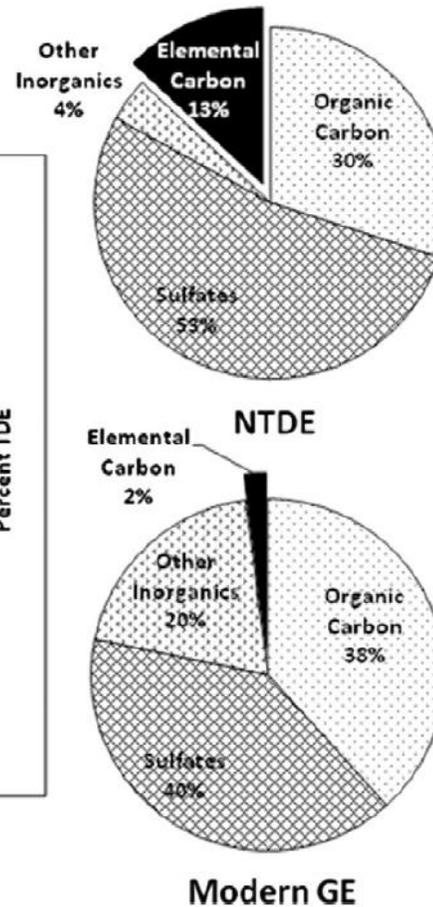
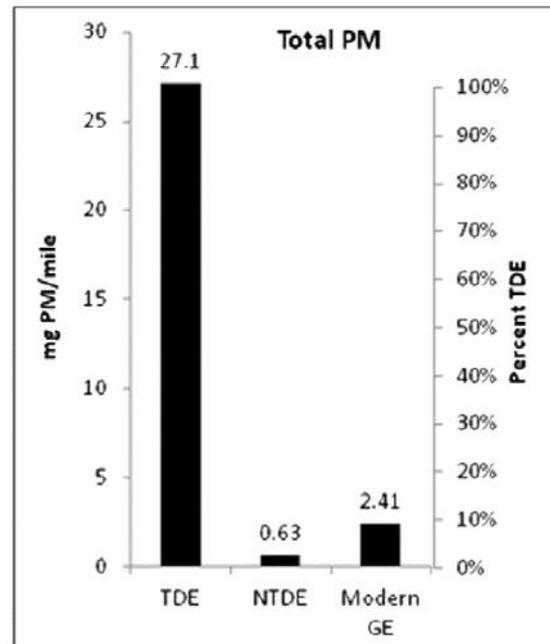
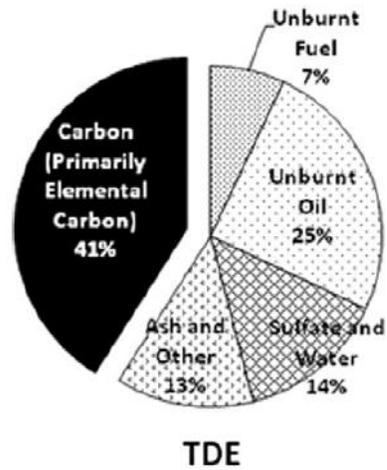
- Carbone Élémentaire (CE) et Carbone Organique (CO)
- Cendres
- Sulfates
- Métaux
- Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) & Nitroarènes



⇒ Composition variable en fonction du type de carburant, type / ancienneté du moteur, réglages / entretien du moteur, système de contrôle des émissions de gaz, type d'utilisation (milieu ouvert ou confiné)

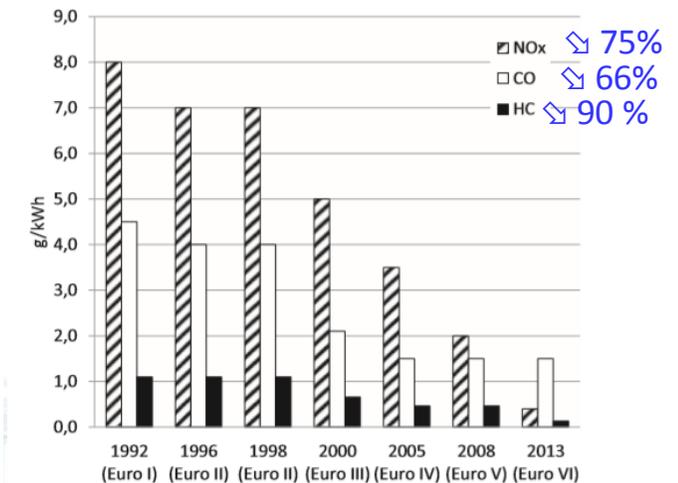
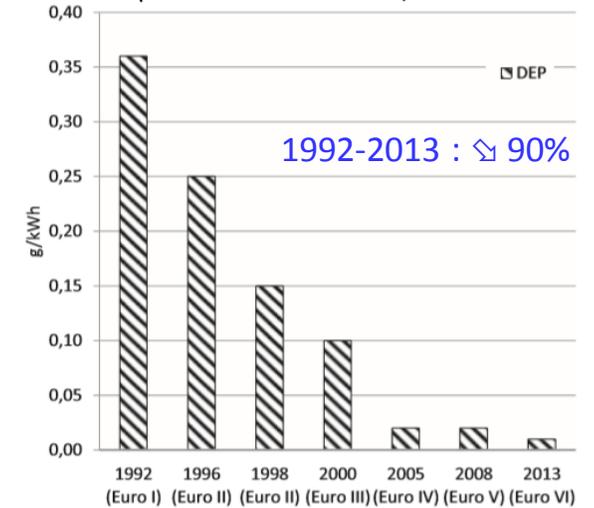
Evolution des émissions et de la composition des particules diesel

R.O. McClellan et al./Regulatory Toxicology and Pharmacology 63 (2012) 225–258



243

(Taxell and Santonen, Toxicol Sci 2017)



Majorité des données toxicologiques sur les particules diesel se réfèrent aux émissions des « vieux » moteurs diesel (années 1950 – début 2000) !

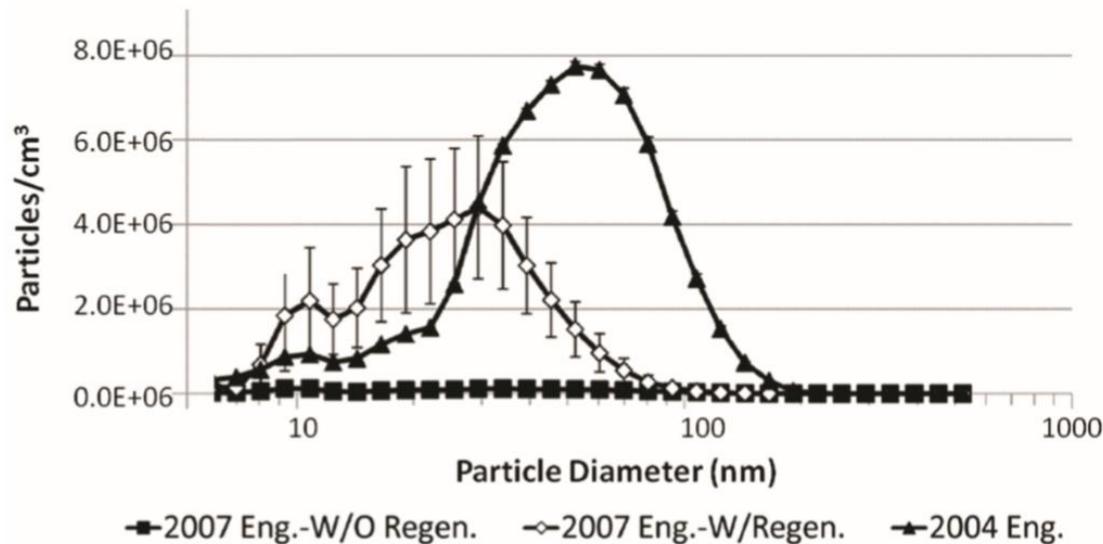
Fig. 10. Composition of Particulate Matter from Traditional Diesel Exhaust (TDE) (Kittelson, 1998), New Technology Diesel Exhaust (NTDE) (Khalek et al., 2011) and Modern Gasoline Exhaust (MGE) (Cheung et al., 2009).

Figure 1. Development of emission standards for heavy-duty diesel engines in the EU. DEP: diesel exhaust particles, CO: carbon monoxide, HC: total hydrocarbons, NOx: nitrogen oxides. Adapted from Taxell and Santonen 2016.

Evolution des concentrations de polluants issus des gaz d'échappement de moteurs diesel

- Diminution drastique des niveaux de particules fines sur les moteurs équipés de FAP et SCR
- Décroissance des niveaux d'HAP également en lien avec l'évolution des technologies

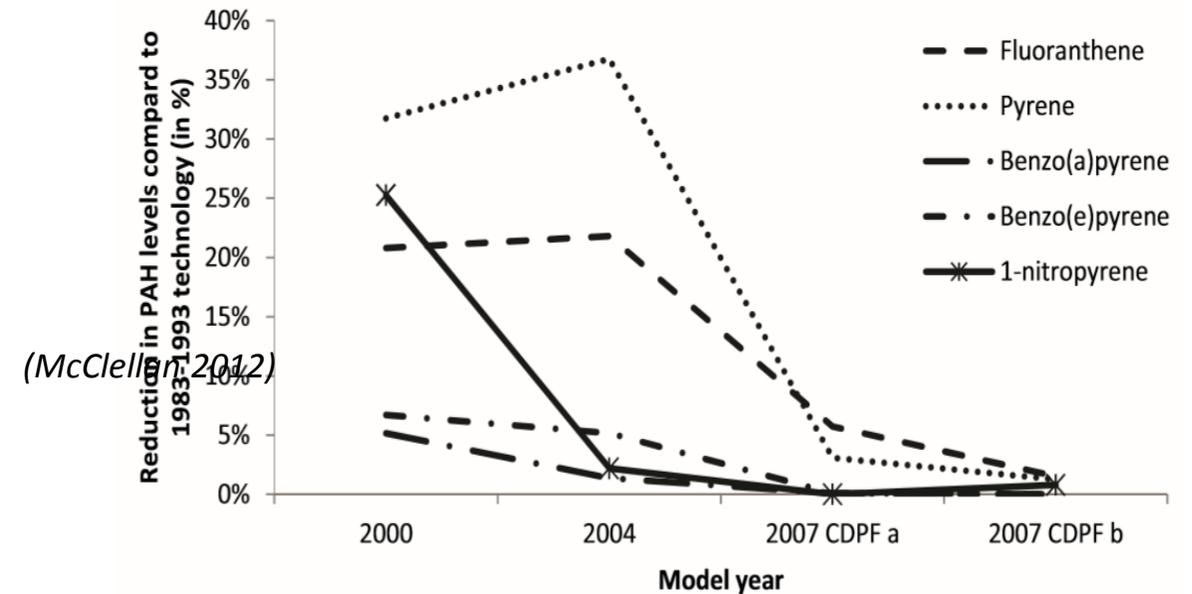
Fig. 1.5 Particle size distribution of a 2004 engine and 2007 engines with or without active regeneration



Geometric number mean diameter (GNMD) and geometric standard deviation (GSD):
 2007 engine with regeneration: GNMD = 25 nm; GSD = 1.72
 2007 engine without regeneration: GNMD = 40 nm; GSD = 1.95
 2004 engine: GNMD = 46 nm; GSD = 1.90

From [Khalek et al. \(2011\)](#). Reprinted by permission of the publisher, Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandf.co.uk/journals/>

Fig. 1.6 Trends in selected polycyclic aromatic hydrocarbon species with developing technology



Concentrations are plotted as a fraction of the emissions from a group of 1983–93 heavy-duty vehicles reported by [Watson et al. \(1998\)](#), except for 1-nitropyrene which was taken as the mid-point of the range of 1–4 mg/brake horse power-h given as typical of 1975–2000 engines by [EPA \(2002a\)](#). 2000 and 2007 CDPF b data from [Khalek et al. \(2011\)](#). 2004 and 2007 CDPF a data from [Liu et al. \(2010\)](#).

Comment surveiller l'exposition aux gaz d'échappement de moteurs diesel / fumées de bitumes ?

• **Métérologie atmosphérique:**

- Concentrations des **nanoparticules** (nb/cm³, taille) à proximité de la source
- Concentrations de **Carbone Élémentaire** (CE) et **Carbone Organique** (CO) sur la fraction alvéolaire
- **Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques** (HAP) gazeux & particulaires
⇒ pyrène, fluoranthène et phénanthrène les + abondants sur les Diesel PUF (*Capasso, Tox Lett 2015*)
- **Monoxyde de Carbone** (CO), **Oxydes d'Azote** (NO, NO₂): analyseurs en continu
- **Fumées de bitumes**: Indice Global (Metropol M232 INRS)

Particules diesel et VLEP

Très peu de valeurs seuil disponibles pour les émissions des gaz d'échappement des moteurs diesel, hormis quelques VLEP générales (fraction alvéolaire, BaP (CNAM-TS))

Travaux récents sur la recommandation de VLEP pour le **Carbone Élémentaire (CE)** et le **NO₂**

Table 1. Key Experimental Data on Health Effects and Dose-Responses of Diesel Exhaust (Adapted From Taxell and Santonen, 2016)

Endpoint and Type of Study	New Technology Diesel Engines		Older Technology Diesel Engines
	With Exhaust After Treatment ^a	With Particle Filter/Trap	Without Exhaust After Treatment
<i>Human inhalation studies (1-2 h)</i>			
Inflammatory changes in BAL/BW, increased airway resistance	No data identified	No data identified	LOAEL: 100 µg DEP/m ³ (0.2-0.4 ppm NO ₂)
Sensory irritation	No data identified	No data identified	LOAEL: 100-300 µg DEP/m ³ (0.2-1.3 ppm NO ₂)
Reduced response to vasodilators	No data identified	NOAEL: 3.4 ppm NO ₂ (7 µg DEP/m ³)	LOAEL: 250-350 µg DEP/m ³ (0.2-1.6 ppm NO ₂)
Increased ischemic burden	No data identified	No data identified	LOAEL: 300 µg DEP/m ³ (1.0 ppm NO ₂) ^b
<i>Animal inhalation studies</i>			
Histopathological changes in lungs (104-130 week, rat)	NOAEL: 0.9 ppm NO ₂ (5 µg DEP/m ³); LOAEL: 4.2 ppm NO ₂ (12 µg DEP/m ³)	LOAEL: 1.1 ppm NO ₂ (10 µg DEP/m ³)	LOAEL: 210 µg DEP/m ³ (0.2 ppm NO ₂)
Mild decrease in pulmonary function (104-130 week, rat)	NOAEL: 0.9 ppm NO ₂ (5 µg DEP/m ³); LOAEL: 4.2 ppm NO ₂ (12 µg DEP/m ³)	No data identified	NOAEL: 2 000 µg DEP/m ³ (1.5 ppm NO ₂) LOAEL: 3 500 µg DEP/m ³ (0.3 ppm NO ₂)
Lung tumors (104-130 week, rat)	NOAEL: 4.2 ppm NO ₂ (12 µg DEP/m ³)	No lung tumors (original conc. 6 600 µg DEP/m ³ , no data on final exposure levels)	NOAEL: 800-1 000 µg DEP/m ³ (0.3 ppm NO ₂) LOAEL: 2 200 µg DEP/m ³ (approximately 1 ppm NO ₂)
DNA damage in lungs	Negative (comet)	No data identified	Positive (induction of 8-OHdG, gpt, and lacI point mutations, DNA strand breaks and adducts)
Systemic genotoxicity	Negative (8-OHdG, micronuclei)	No data identified	Mostly negative
<i>In vitro studies</i>			
Genotoxicity	No data identified	Mutagenic to bacteria (limited data)	Mutagenic to bacteria and mammalian cells (DEP extracts)

VLEP8h Carbone Élémentaire (Dir UE 2019/130 du 16/01/2019):

⇒ **50 µg/m³**

(transposition pour Février 2023)

Comment surveiller l'exposition aux gaz d'échappement de moteurs diesel / fumées de bitumes ?

- **Surveillance biologique:**

- Biomarqueurs d'exposition:

- Métabolites des HAP:

- **1-hydroxypyrrène (1-OHP)** mais peu spécifique car dérive d'autres sources de combustion,
- **métabolites des HAP gazeux (pyrène & fluorène & phénanthrène),**
- métabolites du 1-nitropyrrène (plus spécifique) mais peu étudiés et peu de laboratoires d'analyses

- Biomarqueurs d'effets: pas de marqueurs suffisamment sensibles ou spécifiques validés, travaux de recherche

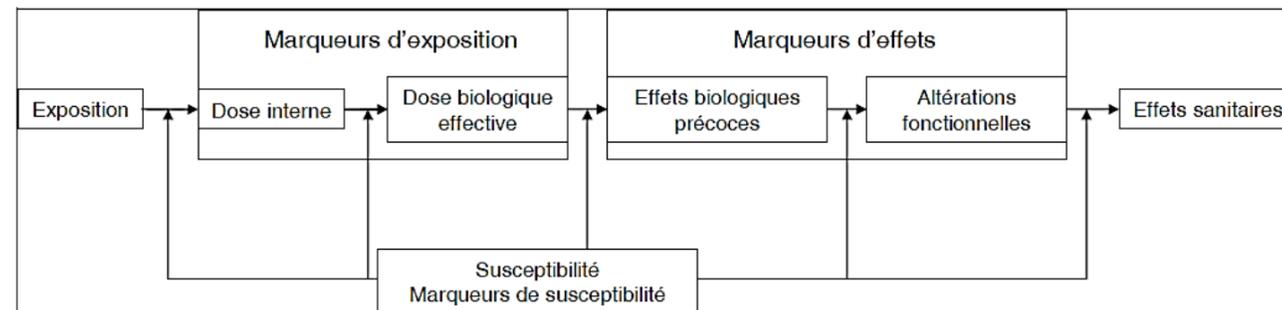
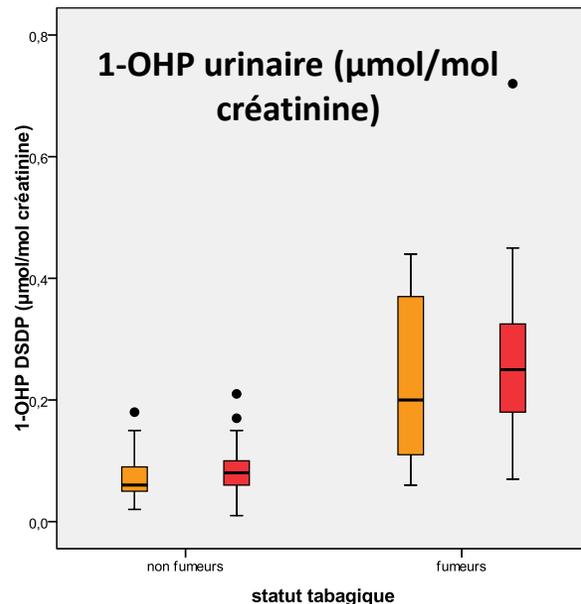
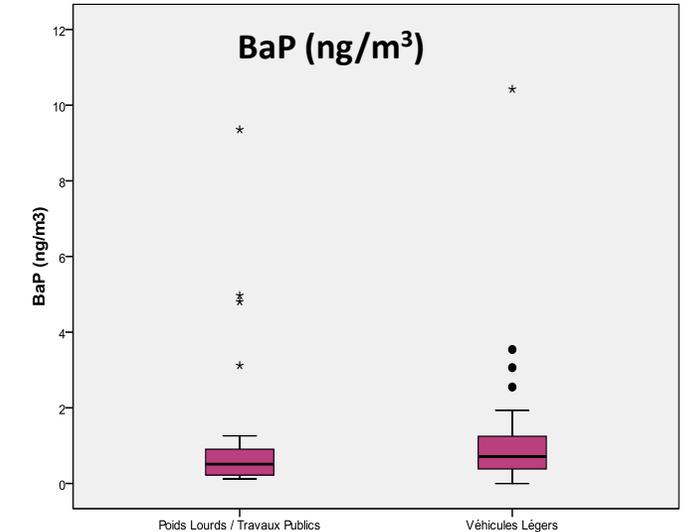
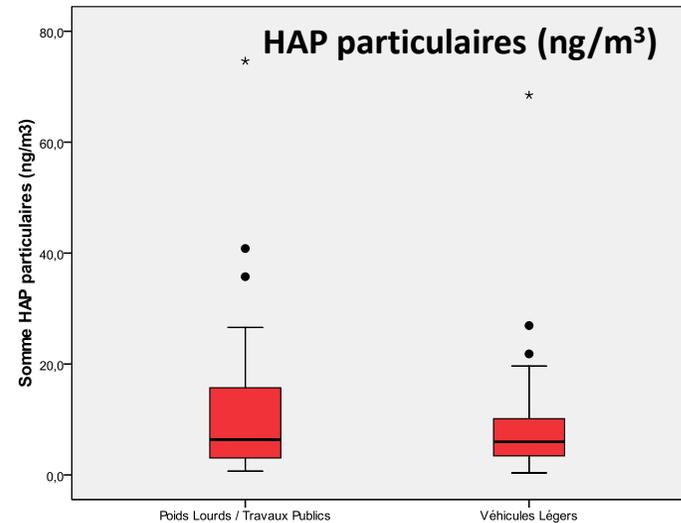
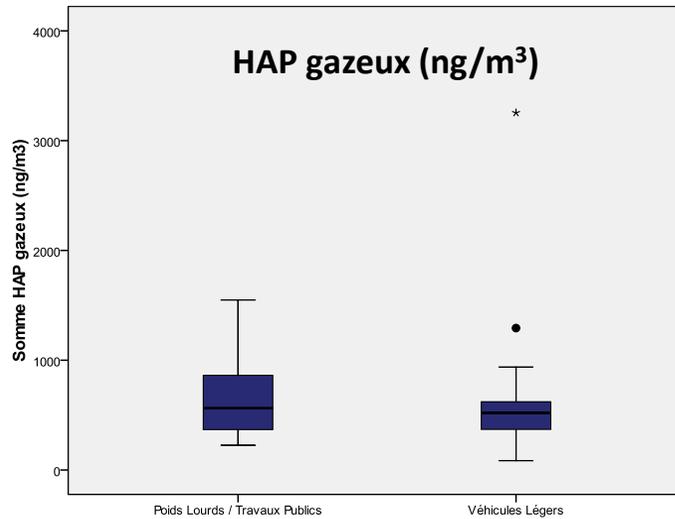
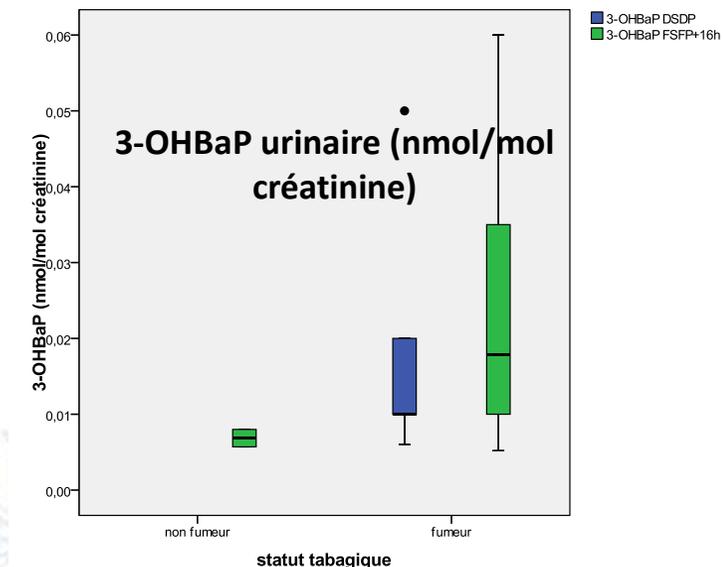


Figure 1. Continuum exposition – effets sanitaires (ANSES 2014)

Exposition aux HAP chez 72 garagistes VL / PL-TP

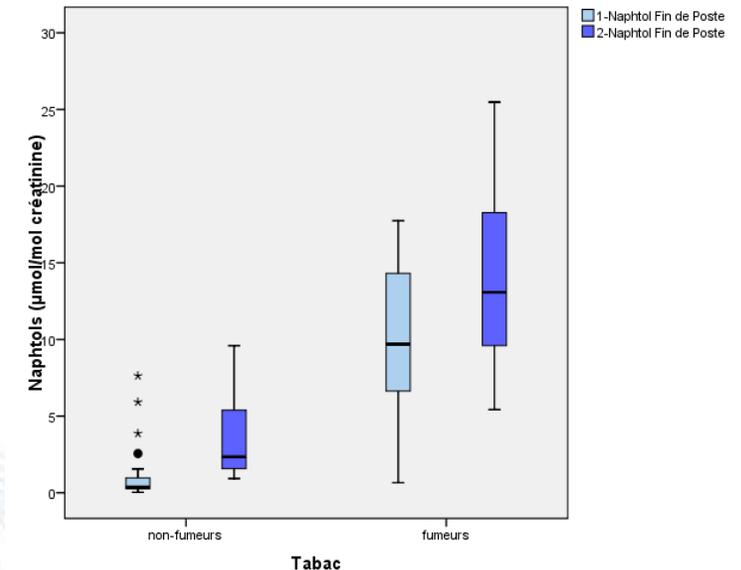
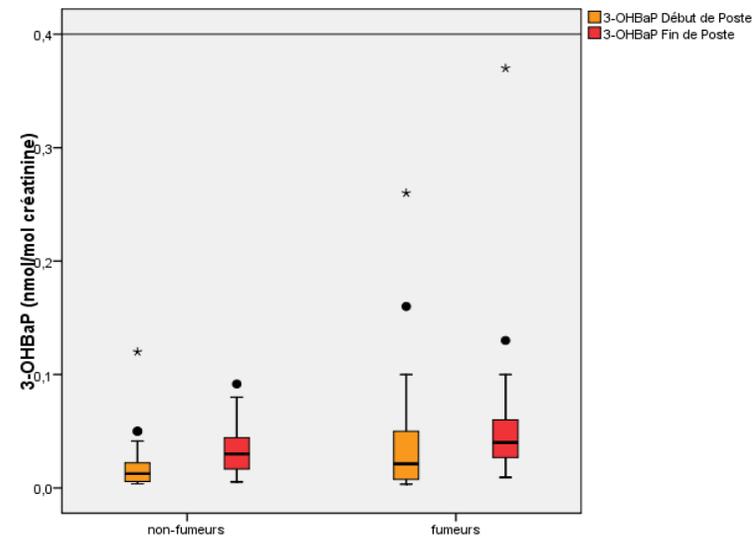
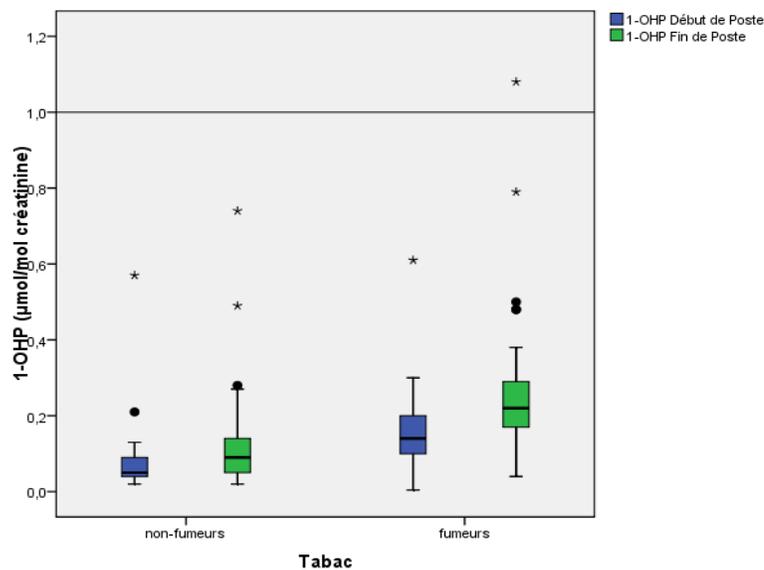


- HAP majoritairement (>95%) représentés par des composés gazeux (non cancérogènes)
- HAP particulaires très faibles, BaP quasiment indétectable, <<< 150 ng/m³
- 1-OHP urinaire faible, surtout influencé par le statut tabagique des garagistes
- 3-OHBaP fréquemment indétectable ⇒ peu utile



Exposition aux HAP lors de l'application d'enrobés bitumineux

- 58 sujets suivis par surveillance atmosphérique & biologique (conducteurs finisseurs, réglers finisseurs et opérateurs râteau)
- Prélèvements urinaires en Fin de Poste (FP) après 2-3j de chantier, analyses des **métabolites du pyrène, naphthalène, fluorène, phénanthrène et du BaP cancérogène**
- Bonne corrélation entre les concentrations urinaires des métabolites et les niveaux atmosphériques des HAP parents (sauf Naphtalène et BaP)
- 18% à 75% de la variabilité des niveaux urinaires expliqués par le **tabac, le % de liant bitumineux, les conditions météorologiques et le tonnage d'enrobés appliqués**
- **Biomarqueurs les plus pertinents pour le suivi: 1-hydroxypyrrène, 2- / 3- fluorénols, 2- / 3- phénanthrols**



Multiplés effets biologiques médiés par la charge organique adsorbée sur les noyaux de carbone (médiateurs de l'inflammation, cytotoxicité, calcium ionisé, gènes impliqués dans réponses inflammatoires)

Differential effects of the particle core and organic extract of diesel exhaust particles (*Toxicology Letters*, 2012)

Annike Irene Totlandsdal^a, Jan Inge Herseth^b, Anette Kocbach Bølling^a, Alena Kubátová^c, Artur Bra Richard E. Cochran^c, Magne Refsnes^a, Johan Øvrevik^a, Marit Låg^{a,*}

^a Department of Air Pollution and Noise, Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

^b Biomedical Laboratory Science, Faculty of Health Sciences, Oslo and Akershus University College of Applied Sciences, Oslo, Norway

^c Chemistry Department, University of North Dakota, Grand Forks, ND, USA

^d Laboratory for High Performance Ceramics, Empa, Swiss Federal Laboratories for Materials Science and Technology, Dübendorf, Switzerland

Organic chemicals from diesel exhaust particles affects intracellular calcium, inflammation and β -adrenoceptors in endothelial cells (*Toxicology Letters*, 2019)

Bendik C. Brinchmann^{a,b,*}, Eric Le Ferrec^c, Normand Podechard^c, Dominique Lagadic-Gossmann^c, Jørn A. Holme^a, Johan Øvrevik^{a,*}

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 July 2011

Received in revised form 26 October 2011

Accepted 27 October 2011

Available online 9 November 2011

Keywords:

CYP1A1

Diesel exhaust particles

Epithelial lung cells

Inflammation

PAHs

Polar PAH-derivatives

ABSTRACT

Exposure to diesel engine exhaust particles (DEPs), representing a complex and variable mixture of components, has been associated with lung disease and induction of pro-inflammatory mediators and CYP1A1 expression. The aim of this study was to further characterise DEP-components accounting for these effects.

Human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) were exposed to either native DEPs, or corresponding methanol DEP-extract or residual DEPs, and investigated with respect to cytotoxicity and expression and release of multiple inflammation-related mediators. Both native DEPs and DEP-extract, but not residual DEPs, induced marked mRNA expression of COX-2, IL-6 and IL-8, as well as cytotoxicity and release of IL-6. However, CYP1A1 was primarily induced by the native and residual DEPs. Overall, the results of near-edge X-ray absorption fine structure (NEXAFS) spectroscopy and gas chromatography with mass spectrometry (GC/MS) analysis of DEP-extracts indicated that the majority of the analysed PAHs and PAH-derivatives were extracted from the particles, but that certain PAH-derivatives, probably their carboxylic isomers, tended to be retained on the residual DEPs. Moreover, it appeared that certain components of the methanol extract may suppress CYP1A1 expression.

These results provide insight into how different components of the complex DEP-mixture may be differently involved in DEP-induced pro-inflammatory responses and underscore the importance of identifying and clarifying the roles of active DEP-components in relation to different biological effects.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

ABSTRACT

Exposure to diesel exhaust particles (DEP) may contribute to endothelial dysfunction and cardiovascular disease. DEP, extractable organic material from DEP (DEP-EOM) and certain PAHs seem to trigger $[Ca^{2+}]_i$ increase as well as inflammation via GPCRs like β ARs and PAR-2. In the present study we explored the involvement of β ARs and PAR-2 in effects of DEP-EOM on $[Ca^{2+}]_i$ and expression of inflammation-associated genes in the endothelial cell-line HMEC-1. We exposed the human microvascular endothelial cell line HMEC-1 to DEP-EOM fractionated by sequential extraction with solvents of increasing polarity: *n*-hexane (*n*-Hex-EOM), dichloromethane (DCM-EOM), methanol (Methanol-EOM) and water (Water-EOM). While Methanol-EOM and Water-EOM had no marked effects, *n*-Hex-EOM and DCM-EOM enhanced $[Ca^{2+}]_i$ (2–3 times baseline) and expression of inflammation-associated genes (IL-1 α , IL-1 β , COX-2 and CXCL8; 2–15 times baseline) in HMEC-1. The expression of β ARs (60–80% of baseline) and β AR-inhibitor carazolol suppressed the increase in $[Ca^{2+}]_i$ induced by both *n*-Hex- and DCM-EOM. Carazolol as well as the Ca^{2+} -channel inhibitor SKF-96365 reduced the DCM-EOM-induced pro-inflammatory gene-expression. Overexpression of β ARs increased DCM-EOM-induced $[Ca^{2+}]_i$ responses in HEK293 cells, while β AR-overexpression suppressed $[Ca^{2+}]_i$ responses from *n*-Hex-EOM. Furthermore, the PAR-2 inhibitor ENMD-1068 attenuated $[Ca^{2+}]_i$ responses to DCM-EOM, but not *n*-Hex-EOM in HMEC-1.

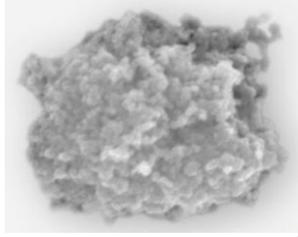
The results suggest that β AR and PAR-2 are partially involved in effects of complex mixtures of chemicals extracted from DEP on calcium signalling and inflammation-associated genes in the HMEC-1 endothelial cell-line.

Conclusions (1)

- Complexité des émissions des moteurs diesel en fonction du type de carburant / moteur / conditions d'utilisation / milieu...
- Nécessité de dissocier:
 - La surveillance classique de l'exposition pour le SST BTP
 - Les études de recherche incluant des marqueurs spécifiques partiellement validés ou exploratoires
- Surveillance classique reposant sur:
 - **Des métrologies atmosphériques (carbone élémentaire, nanoparticules, HAP, CO, NOx)**
 - **Une surveillance biologique (métabolites du pyrène / fluorène / phénanthrène, +/- benzène si moteurs essence)**

Conclusions (2)

- Importance de considérer les **conditions d'exposition actuelle** aux gaz d'échappements diesel dans l'évaluation des risques:
 - Milieu ouvert / fermé (confinement)
 - Moteurs équipés de FAP / pots catalytiques
 - Position des agents r/r aux émissions (cabine ventilée ? Extérieur ?)
- Nécessité de travaux de recherche pour définir:
 - **l'impact sanitaire des expositions actuelles** aux particules des **moteurs diesel récents**
 - De **nouvelles VLEP** pour les polluants pertinents (1-nitropyrrène)
 - Des **biomarqueurs** d'exposition / d'effets précoces (**effets inflammatoires pulmonaires, stress oxydatif**)



Particule issue de la combustion diesel

un
nouveau
souffle
dans le
BTP

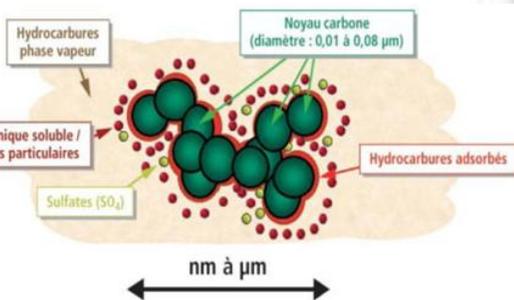
LES PARTICULES FINES

Surveillance de l'exposition aux particules diesel & fumées de bitumes

du 22 au 24
MAI 2019

METZ

Centre des Congrès
Robert Schuman



Structure élémentaire d'une particule de combustion automobile.
Source ADEME



Le Monde, 2 Avril 2016

Dr Renaud PERSOONS, Pr Anne MAITRE

Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale

Equipe de Médecine et Santé au Travail

CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes

Contacts: RPersoons@chu-grenoble.fr

<https://biologie.chu-grenoble.fr/toxicologie-professionnelle-et-environnementale>

SIST
Service Interentreprises
de Santé au Travail
BTP
Lorraine

GNMST BTP
GROUPEMENT NATIONAL MULTIDISCIPLINAIRE
DE SANTÉ AU TRAVAIL DANS LE BTP