

SYNTHESE / EXTENDED ABSTRACT
FRANÇAIS / ENGLISH

**EXPOSITION AUX PARTICULES ATMOSPHERIQUES :
LIEN ENTRE CARACTERISATION PHYSICO-CHEMIQUE
ET IMPACT SUR LA SANTE**

***EXPOSURE TO ATMOSPHERIC PARTICLES:
LINK BETWEEN PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION
AND IMPACT ON HEALTH***

septembre 2020

A. RORAT¹, C. LANIER², D. CUNY¹, A. DERAM², L. CANIVET²

¹ LGCgE/Faculté de Pharmacie

² LGCgE/ILIS/Faculté de Pharmacie

Créée à l'initiative du Ministère en charge de l'Environnement, l'association RECORD est depuis 1989, le catalyseur d'une coopération entre industriels, institutionnels et chercheurs.

Acteur reconnu de la recherche appliquée dans le domaine des déchets, des sols pollués et de l'utilisation efficace des ressources, RECORD a comme objectif principal le financement et la réalisation d'études et de recherches dans une perspective d'économie circulaire.

Les membres de ce réseau (groupes industriels et institutionnels) définissent collégalement des programmes d'études et de recherche adaptés à leurs besoins. Ces programmes sont ensuite confiés à des laboratoires publics ou privés.

Avertissement :

Les rapports ont été établis au vu des données scientifiques et techniques et d'un cadre réglementaire et normatif en vigueur à la date de l'édition des documents.

Ces documents comprennent des propositions ou des recommandations qui n'engagent que leurs auteurs. Sauf mention contraire, ils n'ont pas vocation à représenter l'avis des membres de RECORD.

- ✓ Pour toute reprise d'informations contenues dans ce document, l'utilisateur aura l'obligation de citer le rapport sous la référence :
RECORD, Exposition aux particules atmosphériques : lien entre caractérisation physico-chimique et impact sur la santé, 2020, 203 p, n°18-0677/1A
- ✓ Ces travaux ont reçu le soutien de l'ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie)
www.ademe.fr

© RECORD, 2020

RESUME

Les particules sont des polluants omniprésents de l'air extérieur et intérieur qui jouent un rôle déterminant dans la toxicité de la pollution atmosphérique. Actuellement, les recommandations nationales et internationales pour la qualité de l'air se focalisent sur la taille et la concentration des particules. Néanmoins, des études récentes montrent que d'autres paramètres physico-chimiques peuvent influencer leurs effets sanitaires. Dans ce contexte, ce projet a pour objectifs : (1) d'évaluer l'adéquation des méthodes de prélèvements et de caractérisation des particules en fonction des objectifs, (2) d'analyser les données récentes sur leurs effets sanitaires, (3) de définir la pertinence des apports de la détermination des caractéristiques physico-chimiques par rapport à leur taille et (4) d'étudier les liens de ces caractéristiques avec les effets sanitaires. Enfin, des préconisations en matière d'évaluation des risques sanitaires des particules lors d'une exposition par inhalation ont été émises. L'analyse bibliographique a été complétée par des avis d'experts dans le domaine de la métrologie, de la toxicologie des particules et de l'évaluation de risque sanitaire. Les effets sanitaires des particules selon les organes-cibles ont pu être classés selon l'existence d'un lien de causalité. Seules les pathologies liées aux systèmes respiratoire et cardiovasculaire ont un lien de causalité avéré. Les autres systèmes et organes ont pu être classés comme ayant un lien de causalité « probable », « possible » ou « sans preuve » suite à une exposition aux particules. Même si la taille reste un paramètre incontournable, une liste des paramètres les plus étudiés dans la littérature ainsi que les techniques de caractérisation et de prélèvement a été proposée. Cependant comme les experts s'accordent à le dire, aucune hiérarchisation de ces paramètres physico-chimiques ne peut être faite. En effet, chaque paramètre et surtout la combinaison de tous conditionne la toxicité. La mesure de paramètres plus globaux (ex : potentiel oxydant), est en cours de développement et serait un atout pour caractériser de manière globale la nature complexe des particules. Une connaissance plus approfondie de la nature complexe des particules est indispensable dans le cadre d'une évaluation des impacts sanitaires pouvant être effectuée en milieu professionnel et en santé publique. Deux méthodologies émergent : la méthode classique d'ERS et l'EQIS. Même si ces méthodologies sont perfectibles, elles restent des outils d'aide à la décision dans la gestion des risques liés aux particules et dans l'optimisation des politiques de santé publique visant à protéger les populations.

MOTS CLES

particules atmosphériques, pollution atmosphérique, caractéristiques physico-chimiques, toxicité, santé humaine

SUMMARY

As a ubiquitous pollutant in indoor and outdoor air, particulate matter has a key role in the toxicity of atmospheric pollution. To date, national and international guidelines on air quality have focused on particle size and particle concentration. However, recent studies show that other physicochemical variables can influence the health effects of particulate pollutants. In this context, the objectives of the present project are to (i) assess the adequacy of the methods used to sample and characterize atmospheric particles, (ii) analyse recent data on these particles' health effects, (iii) define the relevance of the relationship between the particles' size and their physicochemical characteristics, and (iv) study the links between these physicochemical characteristics and health effects. Lastly, recommendations on assessing the health risks related to respiratory exposure to particles were made. A literature survey was supplemented with expert opinions in toxicology, physicochemical analysis and risk assessment. The health effects of particles were classified by target organ and by the level of scientific evidence. A causal relationship has only been proven for respiratory and cardiovascular diseases. The links between exposure to particles and diseases of other systems and organs were classified as "likely", "possible" or "no evidence". Even though particle size is still an essential parameter, other characteristics most frequently studied in the literature were listed together with the associated techniques. However, the experts agreed that these physicochemical variables cannot be ranked in order of importance. In fact, toxicity is affected not only by individual parameters but also by the sum of the parameters. Methods for measuring more general characteristics (e.g. oxidative potential) are being developed and will be of value in characterizing the complex nature of particulate pollutants. Better knowledge of this topic is essential for assessing the occupational and public health impacts. Two methodologies emerge in this respect: health risk assessment and the health impact assessment of air pollution. Even though these methodologies can be improved, they are useful decision support tools for managing the risks associated with particulate pollutants and optimizing public health policies.

KEY WORDS

atmospheric particles, atmospheric pollution, physicochemical characteristics, toxicity, human health

Contexte et objectifs

En 2013, la pollution atmosphérique et particulièrement les particules, ont été reconnues comme cancérigène pour l'Homme (Groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). La dernière décennie a entraîné une croissance exponentielle du nombre d'études sur les effets des particules atmosphériques sur la santé humaine améliorant ainsi la compréhension de leurs mécanismes de toxicité. La classification des particules la plus utilisée est basée sur leur diamètre aérodynamique, souvent assimilé à la taille exprimée en micron (PM_{10} , $PM_{2.5}$, $PM_{0.1}$). La taille des particules est le paramètre le plus souvent utilisé pour les caractériser ce qui permet de déterminer leur zone de dépôt dans le système respiratoire (Fig.1). Certaines études tentent de mettre en évidence que d'autres paramètres physico-chimiques des particules influenceraient leurs effets toxiques. Néanmoins, leur évaluation s'avère difficile, notamment du fait (1) de la multiplicité des techniques de récolte et de caractérisation qui conduit à des difficultés d'interprétation et de comparaison des résultats des études menées et (2) de la multiplicité des *end-points* suivis dans les études de toxicité sur modèles cellulaires et animaux, mais aussi au sein d'études épidémiologiques. Actuellement, les réglementations concernant les particules ne prennent en compte que leur taille et leur concentration dans l'atmosphère. Les effets liés à la composition complexe des particules ne sont pas pris en compte, même s'il a été prouvé qu'elle peut concourir à leur toxicité.

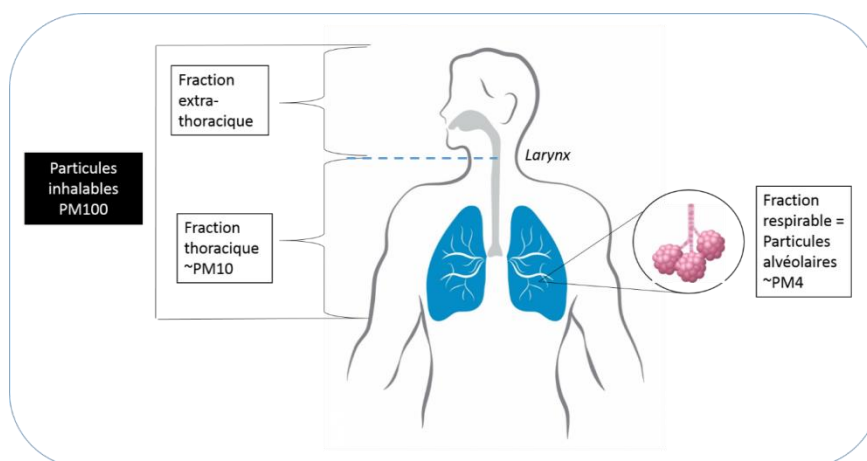


Figure 1. Classification of atmospheric particles, according to the region of the human respiratory tract in which they are deposited (RECORD 2020)

L'enjeu général de ce projet est de proposer un nouvel éclairage sur les connaissances actuelles des effets des particules sur la santé humaine et surtout de faire le lien entre leurs caractéristiques physico-chimiques et leurs effets toxiques. Notre étude a pour objectifs (1) d'évaluer l'adéquation des méthodes de prélèvements et de caractérisation des particules en fonction des objectifs, (2) d'analyser les données récentes sur leurs effets sanitaires, (3) de définir la pertinence des apports de la détermination des caractéristiques physico-chimiques par rapport à leur taille, (4) d'étudier les liens de ces caractéristiques avec les effets sanitaires et (5) d'émettre des préconisations en matière d'évaluation des risques sanitaires des particules lors d'une exposition par inhalation. Afin de répondre à ces objectifs, une analyse bibliographique a été menée puis les résultats obtenus ont été amendés par la consultation d'experts scientifiques.

Background and Objectives

In 2013, air pollution in general and particulate pollutants in particular were recognized as a human carcinogen (Group 1) by the World Health Organization (WHO)'s International Agency for Research on Cancer. Consequently, the last decade has seen exponential growth in the number of studies of the effects of atmospheric particles on human health - thereby improving our understanding of the mechanisms of toxicity. The most frequently used classification system for atmospheric particles is based on their aerodynamic diameter, which is often assimilated to the size in micrometres (PM_{10} , $PM_{2.5}$, $PM_{0.1}$, etc.). Moreover, size is the most common parameter used to determine the parts of the respiratory tract in which particles are deposited (Figure 1). However, some studies suggest that other physicochemical variables may affect the toxicity of particles. These effects are difficult to evaluate, in view of the great variety of (i) sampling and characterization techniques, which leads to difficulties in interpreting and comparing results, and (ii) methods used in toxicological and epidemiological studies. At present, legislative regulations on particulate pollutants take account of only the latter's size and mass concentration in the atmosphere, and thus fail to address complex effects related to the pollutants' composition.

The overall objective of the present study is to review the effects of particles on human health and to establish links between the particulate matter's physicochemical characteristics and its toxic effects.

The study's specific objectives are to (i) assess the adequacy of the methods used to sample and characterize atmospheric particles, (ii) analyse recent data on these particles' health effects, (iii) define the relevance of the relationship between the particles' size and their physicochemical characteristics, (iv) study the links between these physicochemical characteristics and health effects, and (v) issue recommendations on health risk assessments for inhaled particles.

Principaux résultats et discussion

Les principaux résultats de cette étude ont permis de classer les effets sanitaires des particules atmosphériques en quatre catégories en fonction de la force du lien de causalité entre exposition aux particules et effets sanitaires. Puis, après une analyse critique des méthodes de prélèvements et de caractérisation des particules, nous avons étudié différents paramètres physico-chimiques des particules au regard de la toxicité afin de décrire les plus pertinents en vue d'une étude sur les risques sanitaires des particules lors d'une exposition par voie respiratoire. Enfin, un état des lieux a été réalisé en matière d'évaluation de l'impact sanitaire des particules dans le cadre d'une exposition par voie respiratoire.

Les effets sanitaires des particules lors d'une exposition par voie respiratoire

Une analyse bibliométrique a permis de classer les effets sanitaires des particules en différentes catégories (Tab. 1). Deux indicateurs ont été utilisés de manière successive :

- le nombre total d'articles pour établir le **niveau d'intérêt scientifique** porté sur un groupe d'effets,
- le nombre de méta-analyses pour établir le **niveau de preuve** sur la relation de causalité.

Les résultats de ce classement sont présentés dans le tableau récapitulatif ci-dessous (Tab. 1).

Ainsi, la réalité des effets sanitaires des particules après une exposition par inhalation n'est plus à démontrer. Les premières études épidémiologiques et toxicologiques se sont focalisées sur les systèmes pulmonaire et cardiovasculaire mais aujourd'hui, le faisceau de preuves sur les effets des particules sur les autres organes et systèmes se densifie, même si certaines études apparaissent encore lacunaires et nécessitent d'être approfondies, notamment celles liés à des expositions à court et à long terme à la pollution atmosphérique. De même, afin de parfaire les connaissances sur les effets des particules sur la santé humaine, il est nécessaire de comprendre les mécanismes liés à ces effets toxiques. Les études de toxicologie *in vitro* et *in vivo* apparaissent alors comme indispensables.

Main results and discussion

The study's main results enabled us to classify the health effects of atmospheric particles into four categories, according to the strength of the causal relationship between exposure and health effects. After critically analyzing the methods used to sample and characterize particles, we studied various physicochemical toxicity variables and selected the most relevant ones for assessing the health risks of particles. Lastly, we reviewed the state of the art for health impact assessments of respiratory exposure to particles.

The health effects of respiratory exposure to particulate pollutants

A literature survey enabled us to classify the particles' health effects into categories (Table 1). Two indices were used:

- *the total number of articles, as an index of the **level of scientific interest** in a group of effects.*
- *the number of meta-analyses, as an index of the **level of scientific evidence** for a causal relationship.*

There is no longer any doubt as to particulate pollutants' negative effects on respiratory health. Although the first epidemiological and toxicological studies focused on the pulmonary and cardiovascular systems the body of evidence on the effects of particles on other organs and systems is now growing. However, some studies are incomplete and need to be continued - particularly those looking at short- and long-term exposure to air pollution. Likewise, in order to improve our knowledge of the effects of particulate pollutants on human health, it is necessary to gain a better understanding of the underlying toxicity mechanisms by performing in vitro and in vivo toxicology studies.

Table 1. Classification of organs and systems impacted by atmospheric particles, as a function of the levels of scientific evidence and scientific interest (RECORD 2020).
 Significant scientific interest was defined as the publication of at least 500 articles in the last 5 years. Moderate scientific interest was defined as the publication of between 100 and 500 articles in the last 5 years. A low or emerging level of scientific interest was defined as the publication of less than 100 articles on the topic in the last 5 years. * exposure during pregnancy

Group	Causal relationship	Major health effects for which the association was established in the meta-analyses published in the period (01/01 / 2015-31 / 12/2019)			
		Short-term effects		Long-term effects	
		Events studied	Particles associated		Particles associated
Respiratory diseases	Proven Confirmed in at least 11 meta-analyses. Taking confounding factors and risk factors into account did not decrease the level of confidence in the results	Chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, asthma, morbidity, hospitalization, and respiratory mortality	PM _{2.5} and PM ₁₀	Lung cancer, wheezing, allergic rhinitis in childhood	PM _{2.5} PM ₁₀
Cardiovascular diseases		Stroke, cardiac arrhythmia, myocardial infarction, atrial fibrillation, blood pressure, heart rate, vascular function, risk of out-of-hospital cardiac arrest	PM _{2.5} and PM ₁₀	Cardiovascular disease, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, blood pressure	PM _{2.5} PM ₁₀
Neurological diseases	Likely Confirmed in 3-10 meta-analyses. Taking confounding factors and risk factors into account might decrease the level of confidence in the results	-	-	Dementia, Alzheimer's disease, autism spectrum disorder, Parkinson's disease	PM _{2.5}
Perinatal health		-	-	Children under 15 years of age: asthma, Infants: congenital heart disease, risk of premature birth, low birth weight, death at birth Mothers: gestational diabetes	PM _{2.5} PM ₁₀
Diabetes/metabolism		-	-	Type 2 diabetes, insulin resistance	PM _{2.5} PM ₁₀
Skin diseases	Potential 1-2 meta-analyses showed a positive trend. The presence of several confounding factors and the risk of bias decreased the level of confidence in the results	Negative effects on the skin (atopic dermatitis), eczema etc)	PM _{2.5} and PM ₁₀	-	
Digestive tract diseases		-	-	Stomach cancer, liver cancer	PM _{2.5}
Urological diseases		-	-	Kidney parenchyma cancer	PM ₁₀ PM _{2.5} PM _{2.5-10}
Ophthalmological diseases		-	-	-	
Autoimmune diseases and allergies	No scientific evidence No meta-analyses. A small number of epidemiological studies	-	-	-	
Bone and joint diseases		-	-	-	
Haematological diseases		-	-	-	
Reproductive disorders		-	-	-	

Méthodes de prélèvement et de caractérisation des particules

De multiples techniques de prélèvements et de caractérisation existent (Tab. 2). Comme l'ont souligné certains experts, le choix dépend de l'objectif de l'étude et donc des objectifs des prélèvements (surveillance de la qualité de l'air, chimie de l'atmosphère ou études expérimentales d'évaluation de la toxicité des particules...).

Le choix des techniques de prélèvement dépend aussi du type d'environnement où doivent être effectués ces prélèvements : environnement extérieur, atmosphère de travail... En effet, les concentrations ne sont pas au même niveau. Des techniques avec des seuils de détection plus bas sont souvent nécessaires lors de prélèvements en air extérieur.

Methods for particle sampling and characterization

Several sampling and characterization techniques have been described (Table 2). As emphasized by certain, the choice of methods depends on the study's objectives (air quality monitoring, atmospheric chemistry, toxicity studies in animals, etc.).

The choice of sampling technique also depends on the type of environment (outdoor air, air in the workplace, etc). Indeed, the particle concentrations are not of the same magnitude; techniques with lower detection thresholds are often needed for samples of outdoor air.

Table 2. Techniques for sampling atmospheric particles (RECORD 2020)

Active sampling techniques			Passive sampling techniques
On a filter without a particle size cut-off	On a filter with a particle size cut-off	With particle size fractionation (several sizes)	No fractionation or particle size cut-off
Black smoke, Total suspended particles	PM ₁₀ , PM _{2.5}	PM ₁₀ , PM _{2.5} , PM _{0.1}	Atmospheric fallout
High- and low-volume samplers	High- and low-volume samplers, e.g. Digital DA-80, Partisol	Cascade impactor	Owen gauges
-	Standard: EN12341	-	Standard: NF X 43-014

Compte tenu de la composition chimique complexe, des différentes sources et des paramètres physico-chimiques des particules, la toxicité de la pollution atmosphérique doit être expliquée de manière globale. Étant donné qu'il y a des interactions entre de nombreux paramètres, les effets toxiques des particules sont susceptibles d'être modifiés par leur origine, leur taille et leur composition ce qui a donc une incidence sur la cascade d'autres caractéristiques, telles que la surface, les potentiels zêta et redox, etc.

Historiquement, le paramètre de classification des particules atmosphériques est la taille, qui est aujourd'hui encore très souvent mesurée dans les études expérimentales *in vitro* et/ou *in vivo* sur les effets toxiques des particules. Nous pouvons également citer le diamètre aérodynamique, le diamètre hydrodynamique et la surface spécifique. Néanmoins, les particules caractérisées par la même taille (ou le même diamètre aérodynamique) peuvent être très différentes chimiquement et donc présenter une toxicité différente. D'autres paramètres sont d'intérêt comme la composition (métaux de transition, HAP, endotoxines, teneur en oxygène), la concentration, le potentiel zêta, l'agglomération et/ou l'agrégation, l'activité redox et la capacité à déclencher des espèces réactives de l'oxygène ou encore l'électrophilicité.

La caractérisation des particules effectuée dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air extérieur est normalisée et comprend (1) la caractérisation de la concentration massique (PM₁₀, PM_{2.5}) selon la norme NF EN 12341, et (2) la concentration globale de certains composants, comme certains HAP selon la norme NF EN 15549, certains métaux selon la norme EN 14902, le carbone organique et élémentaire selon la norme NF EN 16909. Le tableau 3 présente les exemples de techniques pouvant être utilisées dans le cadre de la caractérisation de paramètres non normés.

Comme précisé par certains des experts, « il n'existe aucune méthode analytique qui permet d'analyser les particules en leur globalité, plusieurs techniques doivent être employées » pour une caractérisation optimale des particules en suspension (Expert physico-chimiste).

In view of differences in the particles' complex chemical composition, source and physicochemical properties, the toxicity of air pollution must be accounted for in a general manner. Since many variables interact, the particles' toxic effects are likely to be modified by their source, size and composition; in turn, these affect other characteristics, such as the specific surface area and the zeta and redox potentials.

Historically, atmospheric particles have been classified by size, which is still very frequently measured in toxicity studies. Other variables related to the particle size include the aerodynamic diameter, hydrodynamic diameter and the specific surface area. However, the particles of the same size or same aerodynamic diameter may differ markedly with regard to their chemical properties and thus toxicity. Other variables of interest are the chemical composition (transition metals, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), endotoxins, oxygen content, etc.), concentration, zeta potential, agglomeration and/or aggregation, redox activity, and the ability to generate reactive oxygen species or electrophilic compounds.

Standardized methods are used to characterize the particles in the outside air. These include (i) characterization of the mass concentration (PM₁₀, PM_{2.5}, etc.) according to the standard NF EN 12341, and (ii) the overall concentration of certain components (e.g. certain PAHs, according to NF EN 15549; certain metals, according to EN 14902; and organic and elemental carbon, according to NF EN 16909). Techniques that can be used to characterize non-standard variables are listed in Table 3.

According to an expert in physicochemical analysis, "No single analytical method can be used to characterize airborne particles as a whole; several techniques must be employed for optimal characterization".

Table 3. Methods for the characterization of atmospheric particles used in experimental studies and in monitoring air quality (RECORD 2020)

Parameter studied	Particle fraction	Methods	Unit	Standard	Application		
Mass concentration	PM ₁₀ and PM _{2.5}	TEOM-FDMS The beta absorption gauge Gravimetric method	µg/m ³	NF EN 12341	Monitoring Toxicology Epidemiology		
	PM ₁ -PM ₁₀	Microsensors	µg/m ³	-	Monitoring Epidemiology		
Number of particles	0.1 µm to >5 µm	Individual particle counter by light scattering	Number of particles/m ³	NF EN ISO 14644-1:2016 ¹	Monitoring		
	5-10 to 700 nm	Condensation particle counter	Number of particles/m ³	-	Monitoring Epidemiology		
Granulometry	Size	3 to 100 µm 50 nm to 200 µm 1 nm to 5 µm	Optical microscopy Scanning electron microscopy Transmission electron microscopy	nm, µm	-	Monitoring Toxicology Epidemiology	
	Hydrodynamic diameter	~ 0.1 nm to ~10 µm.	Dynamic light scattering	nm, µm	-	Toxicology	
Analysis of surface chemistry	All particles sampled	X-ray photoelectron spectrometry	%	-	Toxicology		
Specific surface area	All particles sampled	Brunauer–Emmett–Teller (BET) method	S = specific surface [m ² .g ⁻¹] ρ = theoretical density [g.cm ⁻³]	-	Toxicology		
Overall characterization of the chemical composition	PAH	All particles sampled	GC HPLC	Mass concentration	NF EN 15549, technical specification XP CEN/TS 16645	Monitoring Toxicology	
	Carbohydrates	All particles sampled	GC-MS HPLC-MS IEC-HPLC-PDA HPAEC-PAD	Mass concentration	-	Toxicology	
	Elemental and organic carbon	All particles sampled	Thermo-optical analyzers	Mass concentration	NF EN 16909	Monitoring Toxicology	
	Metals	All particles sampled	Destructive measurements	GFAAS ICPMS ICP-AES	Mass concentration	EN 14902	Monitoring Toxicology
			Non-destructive measurements	FAAS XRF PIXE INAA	Mass concentration	-	Surveillance Toxicology
	Endotoxins	All particles sampled	LAL	Endotoxin unit	NF EN 13098 ²	Monitoring Toxicology	
Black carbon	All sizes	Optical analyzers	Mass concentration	-	Monitoring Toxicology		
Potential oxidant	All particles sampled	DTT assay	Nmol DTT / min/m ³ air				
		CM-H2DCF	oxidation of CM-DCF				
		ESR	Intensity of the ESR				
Electrophilicity	All particles sampled	Detecting breaks in plasmid DNA	% of loose forms		Toxicology		
		Measurement of antioxidant depletion in the RTLFDHBA assay	% depletion of antioxidants nmol of DHBA.min ⁻¹ .m ⁻³ air				
		GAPDH assay	NEM equivalents per m ³	-	Toxicology		

¹ The Standard for "Cleanrooms and associated controlled environments"

² The standard covers the workplace environment

CM-DCF: chloromethyl derivative of dichlorofluorescein; CM-H2DCF: chloromethyl derivative of 2',7'-dichlorodihydrofluorescein; DHBA: dihydroxybenzoate; DTT: dithiothreitol; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase enzyme; ESR: electron spin resonance; FAAS: flame atomic absorption spectroscopy; GC: gas chromatography; GC-MS: gas chromatography-mass spectrometry; GFAAS: graphite furnace atomic absorption spectroscopy; ICP-AES: inductively coupled plasma – atomic emission spectroscopy; ICP-MS: induced coupled plasma - mass spectroscopy; IEC-HPLC-PDA: ion exclusion chromatography - high-performance liquid chromatography photodiode array detector; INAA: instrumental neutron activation analysis; HPAEC – PAD high performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection; HPLC: high-performance liquid chromatography; HPLC-MS: high-performance liquid chromatography - mass spectrometry; LAL: Limulus amoebocyte lysate; NEM: N-ethylmaleimide; PAH: polycyclic aromatic hydrocarbons; PIXE: particle-induced X-ray emission; RTLF: respiratory tract lining fluid; TEOM-FDMS: tapered element oscillating microbalance filter dynamic measurement system; XRF: X-ray fluorescence

Le lien entre les paramètres physico-chimiques et la toxicité des particules

Tous les experts mettent en avant le critère « taille », incontournable dans les études sur les effets toxiques des particules. Mais, ils ont également attiré notre attention sur d'autres caractéristiques comme la composition, le nombre de particules (très important dans le contexte des particules ultrafines), la charge de surface, l'état d'agglomération/d'agrégation, la surface spécifique... (Tab. 4)

Les experts s'accordent tous pour dire qu'il est impossible de faire une hiérarchisation des paramètres physico-chimiques par ordre d'importance en lien avec la toxicité des particules. En complément, les experts précisent que certaines caractéristiques physico-chimiques des particules peuvent être modifiées dès leur entrée dans les milieux biologiques, entraînant des modifications dans leur toxicité.

Les paramètres retrouvés dans la littérature comme amenant une toxicité importante des particules sont (Tab. 4) :

- un diamètre aérodynamique inférieur à 4 µm (aussi appelées particules alvéolaires), qui permet la pénétration dans les alvéoles pulmonaires,
- la composition, dépendante de la source d'émission, ce qui détermine leurs propriétés physico-chimiques ainsi que leur toxicité,
- la présence de composants organiques et non organiques des particules pouvant constituer une source d'espèces réactives de l'oxygène,
- une surface spécifique élevée (caractéristique importantes pour les particules ultrafines), qui permet l'adsorption d'un nombre élevé de contaminants,
- un potentiel zêta proche de 0, qui facilite l'agrégation des particules,
- une teneur en oxygène élevée, qui facilite l'agrégation des particules.

Links between particles' physicochemical parameters and their toxicity

All the experts highlighted particle size as a key parameter in studies of toxic effects. However, they also drew attention to other characteristics, such as the chemical composition, the particle count (very important for ultrafine particles), the surface charge, the state of agglomeration/aggregation, and the surface specific (Table 4).

All the experts agreed that it is impossible to prioritize the physicochemical variables with regard to the particles' toxicity. The experts further specified that certain physicochemical characteristics can change when the particles enter a biological medium, which in turn modifies the toxicity.

The particle parameters described in the literature as being associated with significant toxicity are listed below and in Table 4:

- an aerodynamic diameter below 4 µm, allowing particles to penetrate into the pulmonary alveoli (these particles are sometimes referred to as "alveolar particles").
- the composition, which depends on the source and determines the particles' physicochemical properties and toxicity.
- the presence of organic and non-organic components that can constitute a source of reactive oxygen species.
- a high specific surface area (especially for ultrafine particles), which allows a large number of contaminants to be adsorbed.
- a zeta potential close to 0, which facilitates particle aggregation.
- a high oxygen content, which also facilitates particle aggregation.

Table 4. The impacts of certain physicochemical variables on particles' behaviour (RECORD 2020)

Parameter	Impact on
Size	Deposition area
	Sedimentation rate
	Concentration on the surface of target cells
	Composition
Specific surface area	Quantity of contaminants adsorbed on the surface
Composition	Physicochemical and toxicological properties
	Redox potential
Solubility	Bioavailability
Oxygen content	Aggregation/agglomeration
Zeta potential/surface charge	Aggregation/agglomeration
Aggregation/agglomeration	Interaction between particles and cells
Oxidative potential	Oxidative stress

Enfin, certains experts mentionnent le potentiel oxydant comme un paramètre prometteur, encore en cours de développement, qui permettrait de caractériser la toxicité des particules d'une manière globale.

La taille (ou même plus le diamètre aérodynamique) reste cependant un critère très important et utilisé en routine par tous les chercheurs mais aussi dans les réseaux de surveillance de la qualité de l'air. C'est un paramètre commun à tous et donc l'un des seuls permettant de comparer les études même si ce dernier n'est pas suffisant en lui-même. Une meilleure connaissance des paramètres physico-chimiques des particules et leur lien avec leurs effets sanitaires permettront d'optimiser les évaluations d'impacts sanitaires.

Évaluation d'impact sanitaire de la pollution de l'air liée aux particules atmosphériques

Afin de protéger au mieux la santé de la population générale et/ou des travailleurs susceptibles d'être exposés aux particules, il est important d'évaluer l'exposition et le risque sanitaire des populations suite à une exposition aux particules par inhalation. Actuellement, deux méthodologies d'évaluation de l'impact sanitaire existent : (1) la méthodologie classique d'évaluation des risques sanitaires (ERS) et (2) l'évaluation quantitative d'impact sanitaire (EQIS). L'ERS est un outil d'aide à la décision indispensable pour les gestionnaires des installations classées et tous les sites pouvant présenter un risque sanitaire par émission de polluants. Son objectif est d'étudier les effets sanitaires potentiels, par exemple d'un site en activité ou non, afin de proposer une gestion adaptée. Cependant, cette méthode nécessite la disponibilité de valeurs toxicologiques de référence (VTR). En prenant en compte la composition très complexe et variable des particules atmosphériques, les VTR ne sont actuellement pas établies. En conséquence, la méthodologie de l'ERS ne peut pas être appliquée. En revanche, l'évaluation quantitative d'impact sanitaire (EQIS) est une méthodologie adaptée aux particules atmosphériques, élaborée par l'OMS et adoptée par Santé Publique France. L'EQIS peut être effectuée pour un couple polluant-effet sanitaire uniquement si une preuve d'impact existe. Elle est, aujourd'hui, effectuée en France pour les PM_{2,5}, et les PM₁₀ (mais sans prendre en compte les paramètres physico-chimiques des particules) et d'autres polluants. L'EQIS est un outil pour aider toutes les parties prenantes à appliquer les nouvelles réglementations au niveau local, national et international. Une approche d'EQIS permet d'évaluer (1) les effets sanitaires pour des scénarios de diminution du niveau de pollution et/ou (2) la différence entre les effets sanitaires liés à la pollution atmosphérique observés actuellement et ceux liés à la pollution supposée/modélisée en cas de réduction du niveau de la pollution. Le tableau 5 montre les principales différences entre l'ERS et l'EQIS.

Lastly, some of the experts mentioned oxidizing potential as a promising parameter for further assessment, since it might characterize the overall toxicity of particulate pollutants.

Size and especially aerodynamic diameter are still very important criteria used routinely in research and by air quality monitoring. This is a readily available variable and is the only one to allow studies to be compared. A better understanding of the other physicochemical parameters of particulate matter and their relationship with toxicity should help optimizing health impact assessments.

Health impact assessments of particulate matter

In order to protect the health of the general population and/or workers likely to breathe in particulate pollutants, it is important to assess exposure and health risks. At present, the two main methodologies are conventional health risk assessments (HRAs) and (ii) quantitative health impact assessments of air pollution (HIA-AP).

The HRA is an essential decision support tool for managers of classified industrial facilities and all facilities that may present a health risk due to the emission of pollutants. The HRA serves to describe potential health effects (regardless of whether or not the facility is operating) and prompt the development of appropriate management policies. However, this method requires toxicological reference values (TRVs); given the very complex, variable composition of atmospheric particles, TRVs have not been established and the HRA methodology cannot be applied directly.

In contrast, HIA-AP is a quantitative methodology well suited to the assessment of atmospheric particles. The methodology was developed by the WHO and has been adopted by the French public health authorities. However, an HIA-AP of a pollutant-health effect pair can only be performed only if there is evidence of an impact. At present, the French authorities carry out HIA-APs for PM_{2.5}, and PM₁₀ (without taking account of the particles' physicochemical variables) and for other pollutants.

The HIA-AP helps stakeholders to apply new regulations at local, national and international levels. This approach makes it possible to assess (i) the health effects for pollution reduction scenarios and/or (ii) the difference between the health effects linked to atmospheric pollution currently observed and those expected as a result of a reduction in the level of pollution. The main differences between the HRA and the HIA-AP are summarized in Table 5.

Table 5. Comparison of the conventional HRA and the HIA-AP (RECORD 2020)

	HRA	HIA - AP
Area of application	Industrial / Public health / Occupational	Public health
Substances	All molecules with defined TRVs	Air pollution markers: PM _{2.5} , PM ₁₀ , O ₃
Benchmarks	TRVs	Limits and recommended values
Results	Risk index	Number of attributable or preventable cases, number of years of life lost or gained, variation in life expectancy, decrease in concentration necessary to achieve a health goal
Regulations	Labour Code Environmental Code	/

Conclusion et préconisations

Après une exposition par inhalation aux particules atmosphériques, l'ensemble de l'organisme peut être impacté. En fonction des organes, les liens de causalité ne sont pas toujours confirmés (Tab.1).

Bien que le choix des méthodes de prélèvement et de caractérisation des particules dépende de l'objectif de l'étude, il serait nécessaire **d'harmoniser les techniques** utilisées, afin de permettre une meilleure comparaison des résultats obtenus dans les recherches liées aux particules. En s'appuyant par exemple sur le retour d'expériences des normes dans le domaine de la surveillance de la qualité de l'air, un **guide de bonnes pratiques** devrait être réalisé pour les prélèvements et la caractérisation des particules, effectués dans le cadre de recherches sur les effets des particules, et notamment pour comprendre les mécanismes de toxicité. Il serait intéressant d'harmoniser les protocoles d'études en toxicologie et en épidémiologie.

Tous les experts s'accordent pour dire que les critères « taille » et concentrations sont incontournables dans les études des effets toxiques des particules. Cependant, ils ont attiré notre attention sur d'autres paramètres (composition, nombre, forme, surface spécifique, solubilité, potentiel zêta) qui influenceraient la toxicité des particules. Certains experts mettent en avant la difficulté de faire le lien entre caractéristiques physico-chimiques et effets toxiques des particules, due à la difficulté de caractériser de manière exhaustive les particules. Il paraît impossible de hiérarchiser les paramètres physico-chimiques des particules selon leur impact sur la santé humaine. **Tous les paramètres physico-chimiques sont importants : ils ne peuvent pas et ne doivent pas être évalués séparément.** La recherche de caractères plus globaux de la toxicité, comme le potentiel oxydant, apparaît alors comme une voie de développement.

C'est dans ce contexte qu'il est important d'optimiser des outils permettant de faire l'évaluation des risques, sanitaires et/ou professionnels, mais aussi d'optimiser les outils d'aides à la décision. Il semble important d'avoir une réflexion sur la détermination d'une VTR « particules » qui permettrait de venir compléter les ERS actuellement réalisées par une analyse « substances par substances » suite à des expositions aux particules.

Parallèlement, l'OMS a proposé une autre démarche : « Évaluation Quantitative d'Impact Sanitaire des composants de l'air » (EQIS), plus adaptée aux particules atmosphériques. L'application de la méthodologie EQIS est réservée aux couples polluant-effet sanitaire pour lesquels une preuve d'impact existe. Cependant, la diversité des caractéristiques physico-chimiques des particules n'est pas prise en compte. Aujourd'hui, des progrès ont été faits dans le domaine de l'évaluation d'impact sanitaire lié à une exposition aux particules en suspension par inhalation. Néanmoins, les recherches doivent se poursuivre afin de compléter nos connaissances sur leurs effets toxiques mais aussi sur l'évaluation et la gestion des risques avec pour objectif final d'optimiser la protection de la santé de la population. La pluridisciplinarité des équipes de recherche et la consolidation des échanges entre scientifiques et gestionnaires devront être à la base des futurs travaux dans ce domaine.

Conclusion and recommendations

In humans, the whole body can be affected by respiratory exposure to airborne particles. However, a causal relationship has not been established for all organs (Table 1).

Although the choice of particle sampling and characterization methods depends on a study's objective, it appears that techniques should be harmonized with a view to enabling the comparison of the results obtained in particle-related research. Good practice guidelines (based, for example, on reliable standards in the field of air quality monitoring) should be developed for research-based particle sampling and characterization methods used notably in studies of toxicity mechanisms. Furthermore, it would be interesting to harmonize study protocols in the fields of toxicology and epidemiology.

All the experts agree that the particle size and mass concentration are essential in toxicity studies. However, they also highlighted other variables (the composition, count, shape, specific surface area, solubility, zeta potential, etc.) that might influence the toxicity of the particles. Some experts also emphasized how difficult it is to exhaustively characterize particulate pollutants and thus establish a link between the particles' physicochemical characteristics and their toxic effects. There does not appear to be a single physicochemical variable that accounts for health impact of particulate pollutants. All the various physicochemical parameters variables are important: they cannot and should not be evaluated in isolation. The investigation of more general characteristics of toxicity (such as oxidizing potential) now warrants further development.

In this context, it is important to optimize (i) assessments of public health and/or occupational risks, and (ii) decision-making tools. At present, only a "substance-by-substance" approach is possible; the determination of TRVs for particles would make it possible to perform "true" HRAs.

The WHO has suggested that the HIA-AP is more appropriate for the assessment of atmospheric particles. The application of the HIA methodology is restricted to pollutant-health effect pairs with firm evidence of an impact. However, HIAs of particulate pollutants do not take account of the diversity of physicochemical characteristics. Today, progress is being made in HIAs of respiratory tract exposure to airborne particles. Nevertheless, further research on toxic effects, risk assessments, and management is required, with the ultimate objective of better protecting human health. Future work in this area should be based on multidisciplinary research and in-depth dialogue between scientists and decision-makers.