

Toxicité des NOx

Un entretien avec le professeur Étienne Fournier,
professeur honoraire de clinique toxicologique,
membre de l'Académie nationale de médecine



Pollution automobile.

Monsieur le Professeur, lors de la réunion-débat du 3 juin dernier, vous avez évoqué les dangers attribués à de faibles doses de toxiques, nocivité trop souvent évaluée par simple extrapolation ? Pouvez-vous nous donner, sans termes trop savants, un exemple d'évaluation toxicologique ?

Professeur Fournier : Essayons en quelques minutes de parcourir la toxicologie appliquée à notre environnement avec l'exemple des oxydes d'azote. Le sujet est à la mode. On en parle à propos de la pollution de l'air, des maladies respiratoires. C'est un des paramètres de notre sécurité et de notre confort. En outre, c'est un thème qui vient de faire obtenir un prix Nobel de médecine aux découvreurs de leur rôle dans l'organisme.

Il y a de nombreux oxydes d'azote !

Professeur Fournier : Si toutes ces molécules N_2O , NO , NO_2 , N_2O_3 , N_2O_5 participent à des cycles naturels d'une importance biologique consi-

dérable pour les végétaux, elles ne sont pas toutes toxiques pour l'homme. Le protoxyde d'azote, N_2O , le gaz hilarant, n'est pas émis à un taux notable dans les gaz d'échappement ; le taux normal troposphérique est 0,25 ppm. S'il contribue théoriquement, et peut-être puissamment, à "l'effet de serre", il ne saurait être toxique pour l'homme : il a été utilisé comme anesthésique à des concentrations considérables (50 %, 70 %, 700 000 ppm).

Mon propos concerne les mélanges de NO et de NO_2 , les vapeurs rousses du petit chimiste, que l'on désigne par le sigle simplificateur de NOx .

Vous parlez de ppm, alors que les valeurs limites normalisées sont exprimées en $\mu g/m^3$.

Professeur Fournier : Un ppm représente une partie par million en volume, soit 1 cm^3 par m^3 , un ppb une partie par billion, soit mille fois moins. Le poids par m^3 d'air d'un contaminant gazeux dépend évidemment de son poids moléculaire, ce qui est un peu gênant pour les mélanges en proportions variables. Par exemple 1 cm^3 de NO_2 pèse environ 2 mg, soit $2 \text{ mg}/m^3$ pour un ppm.

Quelle concentration dans l'air que nous respirons ?

Professeur Fournier : Les discussions actuelles portent sur des concentrations courantes allant de 10 à 200 ppb, soit, s'il s'agit essentiellement de NO_2 entre 20 et $400 \mu g/m^3$ de "polluant", terme évidemment très laid montrant bien le danger.

Sachant qu'à chaque respiration un humain inhale environ 0,5 litre d'air et qu'il respire seize fois par minute, nous inhalons environ 10 à 200 μg de contaminant par heure.

Est-ce dangereux ou non ?

Professeur Fournier : Nous allons chercher à le savoir. Respirons des vapeurs rousses. Nous toussons du fait d'une irritation très intense et nous asphyxions très rapidement, intoxication mortelle, les NOx réagissant très rapidement sur tous les composants biologiques.

Donc substances épouvantables.

Professeur Fournier : Sans aucun doute, et cela en descendant jusqu'à des concentrations assez basses que les toxicologues industriels fixent vers 20 ppm. C'est un seuil très grossier d'intoxication aiguë reconnu couramment avec des gaz de combat comme le chlore.

Qu'en est-il pour les industries chimiques qui ont longtemps dégagé des oxydes d'azote sans décimer leur personnel ?

Professeur Fournier : Les toxicologues disent qu'il existe une relation dose-effet et constatent qu'en dessous d'une certaine concentration les médecins ne voient plus rien ; médecins et hygiénistes industriels ont ainsi confronté leurs expériences sur un siècle et ont fixé, avec des coefficients de sécurité pour tenir compte des sujets les plus sensibles, des limites impératives : 3 ppm pour les taux tolérables 8 heures par jour pour les activités professionnelles, 25 ppm pour les taux tolérables très peu de temps, le temps nécessaire pour donner des masques de protection aux sauveteurs, évacuer les usines.

Revenons au cas de la population non exposée professionnellement.

Professeur Fournier : La masse des NOx formés et rejetés dans la troposphère planétaire est estimée à 600 millions de tonnes par an, la partie rejetée du fait des activités humaines étant de l'ordre de 60 MT/an, un dixième, ce qui est peu pour une civilisation technique grande consommatrice d'énergie. L'évolution des modes de chauffage a beaucoup réduit les émissions en période froide et l'automobile devient de ce seul fait un facteur prépondérant dans les rues, en toute saison, si bien que les journalistes peuvent

concentrer l'angoisse du piéton sur la pollution automobile, quels que soient les progrès des motorisations et des carburants.

Or NOx apparaît au cours de toute combustion, explosive ou non ; moteur ou cuisinière à gaz, peu importe.

Quels sont les effets respectifs du monoxyde et du dioxyde d'azote aux taux atmosphériques courants ?

Professeur Fournier : Nuls. Le taux naturel, normal, de NO dans la troposphère varie de 0,5-1 ppb (air océanique) à 4 ppb (air continental). L'émission totale en France est de l'ordre de 1 MT/an. En pratique, dans les zones urbaines polluées, les taux de NO, gaz formé préférentiellement à l'émission des gaz d'échappement, varient actuellement de 10 à 100 ppb en raison d'une oxydation rapide par l'oxygène, accompagnée d'une dilution très rapide dans l'air. NO à 10 ppm (100 fois le taux maximum constaté) n'est pas irritant et le métabolisme ultime de NO conduit à la formation de nitrites et de nitrates éliminés dans l'urine. NO aux concentrations maximales trouvées dans l'air urbain n'a aucune nocivité.

Et le dioxyde ?

Professeur Fournier : NO se transforme rapidement en NO₂ par réaction avec l'oxygène de l'air.

Voyons comment ce gaz, asphyxiant pour de fortes concentrations, peut être toléré sans risque en dessous d'une concentration plus faible, simplement parce que les défenses physiologiques des voies respiratoires seront efficaces.

Nous portons tous un filtre respiratoire qui part du nez et aboutit à des canaux très fins (quelques micromètres de diamètre), les bronchioles, auxquelles les alvéoles, poches ultrafines, s'abouchent. Le filtre pulmonaire bronchique est humidifié en permanence par une sécrétion muqueuse, le mucus, qui forme une couche continue mise

en mouvement par un tapis de cils vibratiles et constitue l'expectoration existant chez tous les individus, même et surtout s'ils sont infectés, asthmatiques... En cas d'irritation marquée, d'infection, les bronches "bavent" de même qu'un escargot bave pour se protéger si on le place sur un support irritant ou agressif. Vous toussiez et vous crachez. C'est prévu.

Pour nous, toxicologues, un toxique réagissant sur un film inerte qui sera éliminé implique l'absence d'absorption cellulaire, l'absence d'irritation. Aucune réaction particulière n'est nécessaire ; donc pas de toxicité. Plus la concentration en NO₂ est faible, plus la réaction chimique reste limitée aux premières couches moléculaires de mucus, sans atteindre les cellules. C'est une chimie de surface, à deux dimensions. Il suffit d'un gramme de mucus bien étalé sur les muqueuses pour piéger plusieurs milligrammes de NO₂ et purifier totalement les mètres cubes respirés dans une journée.

Mais une très faible partie restante se répartira nécessairement dans les alvéoles où elle atteint les cellules de défense. Si faible sera la concentration résiduelle alvéolaire en NO₂, elle n'en reste pas moins un peu nocive.

Professeur Fournier : Il n'y aurait jamais de risque nul ? La nature est astucieuse et complexe.

Revenons à NO et NO₂. NO vient d'être reconnu comme un régulateur physiologique essentiel de la circulation sanguine, d'où le prix Nobel de médecine. C'est l'intermédiaire actif de la trinitrine qui n'est que de la très vulgaire nitroglycérine (Nobel retournant à Nobel). Or le radical NO° est formé en permanence dans l'organisme par un groupe d'enzymes : les NO-synthases, enzymes oxydants puissants puisqu'ils réalisent précisément la formation de NO à partir d'acides aminés. La NO-synthase endothéliale nous intéresse beaucoup en toxicologie pulmonaire, le poumon étant un réseau considérable de capillaires. Capillaires et cellules alvéolaires forment ensemble de très fins sachets de deux couches très minces provenant de cellules aplaties, à travers lesquelles les gaz diffusent très rapidement vers le sang et du sang

vers l'air extérieur puisque nous rejetons du gaz carbonique, participant ainsi activement au très célèbre effet de serre. Les macrophages, premières cellules de défense situées dans les alvéoles, de leur côté, fabriquent en permanence NO, en équilibre avec NO₂ pour tuer certains étrangers indésirables. Comment alors faire jouer un rôle néfaste à cette molécule physiologique? Nous sommes en présence d'une toxicité impossible.

D'ailleurs, n'a-t-on pas réalisé des traitements par NO de nouveau-nés asphyxiques avec des concentrations efficaces de 5 à 20 ppm et avec des résultats considérés comme favorables.

Un peu tour de passe-passe, NO sorti du chapeau. Mais le NO₂, infiltré et fabriqué?

Professeur Fournier : Dans l'organisme NO s'oxyde très rapidement en NO₂ en présence d'oxygène. Comment régler ce problème d'un organisme qui "toxifie" NO? C'était encore prévu.

Il existe dans l'organisme un équilibre très affiné entre l'oxydation de NO par l'oxygène et la réduction du NO₂ circulant.

Celle-ci dépend d'une enzyme hépatique, le NO₂-réductase, qui utilise le glutathion réduit, tripeptide soufré (R-SH), ubiquitaire dans les cellules humaines. Il existe aussi quantité de produits biologiques (acide ascorbique, vitamine E...) qui réduisent NO₂. On les appelle les antioxydants – gros succès de diététique. Nous arrivons à la conclusion qu'il suffira de nous en tenir aux effets de surface cellulaire du NO₂ pour juger de la dangerosité des NOx pour les concentrations mesurées dans l'air extérieur.

Pas de risques de cancers?

Professeur Fournier : Pas davantage. Pour initier un cancer, il faut au moins intervenir dans la cellule, dans le noyau, à l'intérieur et non en surface. Il s'agit bien d'un seuil absolu. Aucun risque, sauf à imaginer des cellules qui se cancériseraient par le NO, qu'elles sécrètent!

Vous nous avez pourtant dit qu'on tuait assez facilement un humain avec des concentrations somme toute modestes de NO₂, quelques dizaines de ppm... Alors où placer votre optimisme?

Professeur Fournier : En acceptant humblement les données de la physiologie et de la médecine, comme toujours. Voyons les effets expérimentaux de concentrations croissantes de NO₂ entre 100 et 20 000 ppb (20 ppm). L'atteinte cellulaire initiale débute vers 200 à 300 ppb et se manifeste progressivement sur trois zones :

- a) la couverture, le velours ciliaire englué dans le glycocalyx, une gelée de protection ; il s'agit d'une zone régénérée en permanence ;
- b) les membranes cellulaires périphériques en général ;
- c) les terminaisons des fibres nerveuses non protégées par la myéline (répondant au signal chimique irritatif avec toux, réactions vasculaires et bronchiolaires).

S'il faut une concentration élevée pour déterminer la toux et les signes cliniques, ceux-ci ne sont pas des paramètres sensibles.

Professeur Fournier : Assez sensibles pour nous protéger, pas assez pour définir une réglementation de protection qui ne doit accepter qu'un effet nul. Pour certains théoriciens, il ne peut y avoir de risque nul. C'est une théorie gratuite. Pour un médecin, comme nous le constatons, pour NO₂, un effet nul comme réponse de courte durée en dessous de 100-150 ppb, nous traduisons un risque nul ; nous restons à un niveau de langage aisément compréhensible.

Même pour les enfants asthmatiques?

Professeur Fournier : Je vous attendais là, à propos des sujets plus sensibles que les autres. Pour les concentrations à effet nul, les considérations sont les mêmes pour tous. À la concentration 300 à 500 ppb, le NO₂ pénètre plus profondément. Il atteint des terminaisons sensibles, sources de réflexes vasomoteurs, en particulier dans le nez (sensation de nez bouché par distension du tissu érectile) et dans le poumon (en provoquant une bronchostriction par réaction de la

musculature lisse des bronches). Toutes ces réactions sont physiologiques, contrôlées et réversibles, conformes aux systèmes de régulation et de défense de l'organisme entier. Que vous soyez asthmatique ou non, il est désagréable d'avoir le nez bouché et les bronches serrées. Certains asthmatiques réagissent fortement aux stimulations les plus variées, en particulier aux irritants. On parle d'hyperréactivité bronchique.

La maladie commence quand le système physiologique, trop sollicité "abandonne ou se bloque".

C'est le cas des enfants atteints de bronchites chroniques et d'asthmes sévères. Et je suis d'accord pour supprimer absolument les pics de pollution atteignant 300 à 500 ppb de NO₂. Ces pics, potentiellement nocifs, surviennent quelques jours par an en France, les mauvaises années. Je ne parle que des pics potentiellement nocifs et non des variations plus ou moins pointues restant inférieures aux taux actifs.

Mais, il y a davantage d'asthme chez les enfants.

Professeur Fournier : Et moins de pollution de l'air extérieur, ce qui est au moins paradoxal si celle-ci était la cause dominante de l'asthme. Un esprit ordinaire chercherait ailleurs (alimentation néonatale, contaminants allergènes des habitations, parasites permanents, techniques culinaires) les causes du phénomène observé. Ceci dit, les expérimentateurs allergologues savent depuis cinquante ans que pour créer une allergie, il est utile et parfois nécessaire, si l'allergène est peu puissant, d'employer ce que nous appelons des adjuvants : irritants intenses, érosion de la peau. En outre l'intensité des réponses et le nombre de répondants dépendent du produit testé et de diverses composantes génétiques. La réaction d'irritation mobilise des cellules dites sentinelles pour appeler à l'endroit du test les cellules de l'immunité. À partir de 300-500 ppb, NO₂ devrait favoriser la formation de réponses allergiques et les médecins du travail auraient dû constater le fait très aisément chez les ouvriers exposés à des taux de NO₂ égaux ou supé-

rieurs. Dans les réglementations des années 70, les taux jugés tolérables et recommandés comme *maxima* acceptables au poste de travail, 8h/jour, étaient égaux ou peu inférieurs à 3 ppm, taux manifestement élevé, trop élevé de nos jours où la tolérance sociale s'est fortement et justement réduite, mais difficilement contrôlé dans les secteurs à émissions puissantes (soudure à l'arc, combustions et hautes températures). Or les publications médicales restent rassurantes sur ce point...

Le taux de NO₂ dans l'air des villes se situe habituellement entre 50 à 100 ppb. Les plus sérieuses études françaises montrent un léger effet aggravant sur les asthmes de l'enfant des taux de pollution les plus élevés constatés à Paris quelques jours par an. Encore faudrait-il ne pas renvoyer l'enfant chez lui si sa mère cuisine au gaz. Il risque d'y trouver 1 000 ppb de NO₂! Et ne pas faire circuler le très rare cycliste parisien derrière les bus dont les pots d'échappement lui crachent au nez NO et NO₂, à moins qu'il s'agisse de volontaires pour des expériences extrêmes. Il eût été si simple de ramener les gaz en haut du véhicule.

Les NOx sont surtout accusés de participer à la formation d'ozone, qui serait un adjuvant des allergies pulmonaires.

Professeur Fournier : Les réactions sont trop complexes pour être exposées en deux phrases. O₃ est un irritant pour des taux voisins de ceux actifs avec NO₂. Simplifiant à l'extrême, je vous indique seulement une réaction dominante NO₃ + O₃ → NO₃⁻ + O₂, en notant le fait que ces deux polluants ne sont pas indépendants, se forment l'un l'autre et réagissent l'un sur l'autre. Globalement, l'air des villes peu polluées, comme Paris, s'auto-épure avec formation d'un "puits" d'ozone. La demi-vie "globale" des oxydes d'azote est de quelques jours, l'évolution finale se faisant par oxydation en un acide nitrique facilement neutralisé en nitrates. Le passage aux nitrates, bien qu'il s'agisse d'une "suroxydation", supprime tout danger pour l'homme.

L'ozone c'est d'abord la réaction de l'atmosphère au rayonnement solaire.

Le coupable est le Soleil : photoactivation, photolyse. Et le Soleil n'est pas encore un objet d'expérimentation à notre portée. De jour se forment des radicaux - NO°, O° par exemple -, et l'humain dispose d'un bon équipement antioxydant. De nuit se forment les nitrates, un peu partout, dans les villes, dans les champs, les forêts, partout.

Revenons-en à NO₂.

La Commission européenne l'a classé "toxique et irritant pour les yeux et les voies respiratoires", ce qui est parfaitement justifié pour les taux égaux et supérieurs à 5-20 ppm.

L'exercice physique entraîne une augmentation de la ventilation, facilite une plus grande pénétration alvéolaire des NOx. Ce sont des évidences qui n'ont pas interdit la construction de grands stades sur sites urbains.

Cependant, on nous met en garde contre des concentrations faibles.

Professeur Fournier : Il faudrait éviter les proclamations affolantes mentionnant des milliers de morts prématurées même si elles donnent quelque piment à l'actualité. Une secousse de toux est rarement mortelle.

En "digitalisant" la médecine, toute maladie devient chiffre codé, médecine à nombreuses inconnues qui n'a plus besoin que d'une secrétaire et d'un micro-ordinateur pour présenter au monde ébloui la loi, le décret ou le règlement dit de santé publique...

Les décideurs français et, regrettons-le, européens dans leur majorité, ont fait mieux. Ils ont étendu en système ce qu'ils appellent l'**extrapolation linéaire** et la règle de trois est devenue toute la médecine. Le procédé, assez simple, est le suivant :

Pour NO₂, nous partons d'une concentration qui provoque certainement des anomalies respiratoires dans toute la population, par exemple 6 ppm. À 6 ppm (6 000 ppb) toute la population ou presque sera très probablement fortement irritée et toussera. Les toxicologues consultés répondent scientifiquement et affirmativement : 6 ppm font tousser. Donc 6 ppm en France = 60 millions de malades. Faisons une extrapolation linéaire : si 6 ppm donnent 60 millions de malades, 0,6 ppm (600 ppb) donneront 6 millions de

malades. Exact ! Et 60 ppb = 600 000. Les calculateurs diront qu'un ppb fait tousser au moins une fois 10 000 enfants. 10 000 enfants qui toussent, c'est à insérer dans les journaux.

Alors, ne rien faire ?

Professeur Fournier : Certes non ! D'abord nous aspirons tous à un environnement aussi pur que possible, même si l'objectif n'a qu'un sens esthétique. Les toxicologues médecins souhaitent aussi une collaboration organique avec les ingénieurs professionnellement intéressés par l'environnement, en particulier avec ceux qui s'efforcent de supprimer les produits d'échappement automobile, et avec les décideurs des mesures à prendre pour réduire les nuisances, en séparant nettement les mesures à prendre des propositions de confort.

Oserais-je mentionner en parallèle de véritables causes d'intoxication respiratoire ? Le tabagisme apporte dans le monde entier une expérience irremplaçable de volontaires payant pour pratiquer pendant des années l'inhalation d'un air extrêmement pollué. Inespéré pour un toxicologue. En admettant qu'un fumeur inhale la fumée d'une cigarette en cinq à dix minutes, on peut admettre qu'il inhale en même temps environ 100 litres d'air, soit très approximativement, en prenant en considération les polluants normaux de la fumée de cigarette et leur dilution "très grossièrement calculée" dans l'air inhalé :

- NOx : (0,1 - 0,6 mg) - > 1-6 ppm;
- Acide acétique : (0,1 - 1 mg) - > 1 - 4 ppm,
- Acide cyanhydrique : (0,5 mg) - > 4 ppm,
- Benzo (a) pyrène : (20-40 ng) - > 200-400 ng/m³,
- Particules fines (15-40 mg) - > 150-400 mg/m³.

Ceci donne une idée des atmosphères très polluées, apparemment bien tolérées après une "période d'apprentissage" et cependant toxiques à terme.

Cette intoxication est bien plus préoccupante que la pollution de l'air des villes par NO₂. C'est un vrai problème de santé publique. Peut-être faudrait-il conseiller aux parents de jeunes asthmatiques de s'abstenir de fumer ? ■