

Appel à projets de recherche sur la santé environnement et la santé au travail 2012

Résumés des projets financés

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| Résumé EUCOLIB - 2011_1_010 | 4 |
| Résumé Icare_soudure - 2011_1_011 | 6 |
| Résumé Innimmunotox - 2011_1_025..... | 8 |
| Résumé Nanomique - 2011_1_036..... | 10 |
| Résumé FEDELILAS - 2011_1_044..... | 12 |
| Résumé LOWRADSENSOR - 2011_1_050..... | 14 |
| Résumé PNEUMAIR - 2011_1_053 | 16 |
| Résumé Bio14CNT - 2011_1_059..... | 18 |
| Résumé EPSIS3.5 - 2011_1_062..... | 20 |
| Résumé MOTILIS - 2011_1_069..... | 22 |
| Résumé ReproRF - 2011_1_073..... | 24 |
| Résumé NeuriBrui - 2011_1_074..... | 26 |
| Résumé UVpro - 2011_1_075 | 28 |
| Résumé ETiNMTox - 2011_1_082..... | 30 |
| Résumé RETINALED - 2011_1_083 | 32 |
| Résumé AirFusTox - 2011_1_087..... | 34 |
| Résumé HSEMsensi - 2011_1_095..... | 36 |
| Résumé NANOvhyp - 2011_1_096..... | 38 |
| Résumé TeM(i)S -ESP - 2011_1_107 | 41 |
| Résumé AIRCHLAM - 2011_1_110..... | 43 |
| Résumé Asthm'Child - 2011_1_112..... | 45 |
| Résumé ORACLE - 2011_1_115..... | 47 |
| Résumé CanEM - 2011_1_124 | 49 |
| Résumé GABO - 2011_1_125..... | 51 |
| Résumé ECOS-PM - 2011_1_128 | 53 |
| Résumé pyo-eau - 2011_1_137 | 55 |
| Résumé BIOFILMLEGIO - 2011_1_138..... | 58 |
| Résumé CECILE-P/E - 2011_1_139..... | 60 |
| Résumé TOXAHA - 2011_1_152..... | 62 |
| Résumé MODENDO - 2011_1_153 | 64 |
| Résumé Phleb-Expo - 2011_1_154 | 66 |
| Résumé DICER - 2011_1_159..... | 68 |
| Résumé COSMOS.0 - 2011_1_162..... | 70 |
| Résumé CaProMat - 2011_1_189 | 72 |

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

| | |
|------------------------------------|----|
| Résumé CREOL - 2011_1_190 | 75 |
| Résumé AGRICOH - 2011_1_204 | 77 |
| Résumé ICODE - 2011_1_212 | 79 |
| Résumé Mobi-expo - 2011_1_216..... | 81 |

Résumé EUCOLIB - 2011_1_010

Responsable scientifique : M. Xavier Bertrand

Organisme : CHU Besançon 3 Boulevard Fleming - Besançon

1. Titre

Projet complet

24 mois

Evaluation du rôle de la filière "eaux usées" dans l'épidémiologie de *Escherichia coli* producteur de BLSE.

2. Résumé

Objectif détaillé

Escherichia coli est une bactérie commensale du tube digestif humain. La colonisation intestinale est constamment renouvelée, notamment par la consommation d'eau et d'aliments. Cette espèce est la plus fréquemment impliquée dans les infections communautaires et hospitalières. Au niveau national, l'épidémiologie des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) a été profondément modifiée depuis les années 2000 par l'émergence, puis la large dissémination de souches de *E. coli* productrices d'enzymes de type CTX-M conduisant à des difficultés majeures en terme de prise en charge thérapeutique des patients infectés. Les données épidémiologiques disponibles suggèrent que l'épidémiologie de *E. coli* BLSE est complexe. Il existe une diffusion communautaire de ces bactéries associée à une acquisition nosocomiale fréquente. Les déterminants de la diffusion communautaire de ces souches demeurent mal connus et notamment le rôle potentiel de leur dissémination environnementale. Plusieurs études ont montré la présence d'entérobactéries BLSE dans les effluents liquides d'hôpitaux (Brésil, Portugal) et les effluents de communautés urbaines (Espagne) et même dans l'eau du réseau de consommation (Népal), mais aucune étude française n'est disponible. La présence de cette flore intestinale dans les eaux usées est la conséquence directe de l'excrétion humaine. Néanmoins, les réseaux d'eaux usées sont des écosystèmes bactériens complexes, potentiellement favorables à la diffusion des gènes de résistance. Aujourd'hui on connaît mal l'efficacité des stations d'épuration (STEP) dans la réduction de la charge de ces bactéries multirésistantes et si on a pu montrer la présence de telles souches en aval des STEP, aucune étude n'a été menée sur leur présence éventuelle dans les boues issues de ces STEP et utilisées pour l'amendement organique des sols de culture. Les objectifs de cette étude sont : 1-de rechercher et quantifier ces souches tout au long de la filière de captation, de traitement et de rejet issus du traitement des eaux usées, 2-de comparer les concentrations de ces souches entre les effluents issus des hôpitaux et ceux issus du milieu communautaire (hors hôpitaux), 3-d'identifier la diversité clonale des souches isolées, ainsi que les BLSE, au sein de la filière et les comparer aux souches cliniques hospitalières.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les résultats obtenus permettront d'approfondir nos connaissances sur l'épidémiologie de *E. coli* BLSE en apportant des réponses sur un aspect jusqu'alors peu exploré : rôle potentiel de la filière d'eaux usées dans la dissémination de cette bactérie multi-résistante. Cette approche méthodologique globale permettra d'établir la place éventuelle de la filière "eaux usées" dans l'augmentation actuelle de l'incidence des souches de *E. coli* BLSE en pathologie infectieuse humaine et répondra ainsi à la sollicitation du Ministère de la Santé à travers les recommandations du haut conseil de santé publique. La place de cette filière pourra être évaluée quantitativement et qualitativement et permettra aux autorités sanitaires d'orienter les mesures de gestion de cette nouvelle problématique infectieuse.

Argumentation du choix des questions

Cette étude permettra de quantifier la charge de E. coli BLSE dans les eaux usées, de comparer les eaux usées d'origine hospitalière à celles d'origine communautaire. Elle permettra également d'évaluer l'effet de la station d'épuration sur E. coli et sur E. coli producteur de BLSE. Nous pourrions quantifier la charge de E. coli BLSE éliminée dans l'environnement dans les rejets hydriques et dans les boues d'épuration. La combinaison des données quantitatives et des données de caractérisation moléculaire des souches et des BLSE permettra d'évaluer le rôle de l'environnement dans la chaîne épidémiologique de ce pathogène humain majeur.

Description des méthodes mises en œuvre

Des échantillons d'eaux usées seront collectés de façon hebdomadaire sur une période de 3 mois dans 5 points différents du réseau bisontin : 2 points hospitaliers et 3 points communautaires. Les prélèvements réalisés au niveau de la STEP incluront les eaux brutes à l'entrée de la STEP et à la sortie. Les eaux traitées étant rejetées dans le Doubs, la rivière sera également prélevée en amont et en aval de la STEP. Les boues d'épuration avant épandage seront également analysées. Les prélèvements d'eaux seront traités au sein du service d'hygiène hospitalière, la quantité de souches de E. coli total et productrices de BLSE sera déterminée par culture. Ces souches, ainsi que celles issues des patients hospitalisés durant la période d'étude seront conservées. Le typage moléculaire de l'ensemble des souches sera réalisé à l'aide de deux approches complémentaires : PFGE pour l'étude micro-épidémiologique et MLST pour l'étude macro-épidémiologique. Les BLSE seront identifiées par PCR.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CHU Besançon 3 Boulevard Fleming - Besançon

Responsable de l'équipe : M. Xavier Bertrand

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Daniel Talon

Résumé Icare_soudure - 2011_1_011

Responsable scientifique : Mme Isabelle Stucker

Organisme : INSERM UM 1018 Equipe 6 - Villejuif

1. Titre

Projet complet

24 mois

Cancer broncho-pulmonaire et exposition professionnelle aux fumées de soudage

2. Résumé

Objectif détaillé

Nous souhaitons étudier en détail, à partir de l'étude ICARE, le rôle de l'exposition aux fumées de soudage sur la survenue de cancer broncho-pulmonaire (CBP) en tenant compte des caractéristiques précises de cette activité professionnelle (type de soudure, matériaux, quantité de soudure, etc) et de l'exposition professionnelle antérieure à l'amiante.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'augmentation du risque de CBP associée à une activité de soudure a été mise en évidence à de nombreuses reprises par des études de cohortes professionnelles, des études cas-témoins ou plus récemment par des méta-analyses. Cependant cette augmentation de risque n'a pas pu être reliée à un type de soudage spécifique, ni à un agent cancérigène particulier. De plus une relation dose effet semble difficile à établir. Malgré cette augmentation de risque de CBP, l'exposition aux fumées de soudage reste encore classée par le CIRC comme cancérigène possible (catégorie 2B). Il est donc important de poursuivre les investigations afin d'avancer dans l'évaluation du risque cancérigène pour l'homme. L'étude ICARE est une étude cas témoins en population générale incluant 2926 cas de CBP et 3555 témoins. Elle a été réalisée dans 10 départements français. L'histoire professionnelle complète a été recueillie à l'aide d'un questionnaire général et 20 questionnaires spécifiques élaborés par J. Févotte, dont les compétences en hygiène industrielle sont internationalement reconnues. Au total plus de 1000 emplois décrivent une activité de soudure, soit 180 personnes (70 témoins et 110 cas).

Les aspects novateurs de notre projet reposent sur :

- un questionnaire spécifique sur l'activité de soudure nous permettant de prendre en compte les différents types de soudage dans l'évaluation du risque cancérigène
- la taille importante de l'étude permettant de disposer d'un nombre suffisant de soudeurs par type de soudage
- la possibilité de mettre en évidence une relation dose effet grâce au nombre important de sujets concernés
- une très bonne évaluation des expositions à l'amiante pour tenir compte de cet important facteur de confusion potentiel.

Argumentation du choix des questions

Notre projet s'intéresse à la relation entre survenue d'un CBP et une exposition environnementale en milieu de travail, le soudage. A ce titre il est parfaitement intégré dans l'axe 2 du programme. Par ailleurs, la recherche d'une relation dose effet pourra être utilisée dans l'évaluation du risque à faibles doses et se rattache à la question CANC5.

Description des méthodes mises en œuvre

1) Etude du risque de CBP selon l'activité de soudage

Un algorithme pour classer les types de soudage déclarés par les travailleurs à partir des questions précises du questionnaire spécifique soudure sera élaboré par les hygiénistes industriels de notre équipe qui travaillent en collaboration avec le DST de l'InVS et notamment J. Févotte. Les incohérences de réponses identifiées par l'algorithme feront l'objet d'une expertise complémentaire du dossier par les hygiénistes. Nous étudierons la probabilité d'exposition et la durée des tâches exposant à ces fumées sur le risque de CBP.

2) Évaluation du risque de CBP lié à l'exposition à des nuisances cancérigènes retrouvées dans les fumées de soudage.

A partir des données de la littérature, pour chaque type de soudage, nous associerons un niveau d'exposition à différentes nuisances cancérigènes, et considérerons soit le niveau moyen d'exposition sur la vie professionnelle, soit l'indice d'exposition cumulée, sur le risque de survenue de CBP. Ce travail sera réalisé par les hygiénistes industriels de notre équipe en collaboration avec J.Févotte du DST InVS.

3) Prise en compte des facteurs de confusion professionnels.

L'exposition professionnelle antérieure à l'amiante sera prise en compte par application de la MEE spécifique de l'amiante du programme Matgéné de l'InVS ou par un algorithme d'évaluation de l'exposition antérieure à l'amiante au cours du cursus professionnel établi par nos hygiénistes à partir des 20 questionnaires spécifiques.

L'exposition à d'autres cancérigènes rencontrés dans la vie professionnelle sera prise en compte de façon globale à partir d'une liste validée de combinaisons métiers x secteurs pouvant entraîner une exposition à des cancérigènes pulmonaires certains selon le CIRC.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INSERM UM 1018 Equipe 6 - Villejuif

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Stucker

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Jacqueline Clavel

Equipe 2 : Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil service de Pneumologie et Pathologie Professionnelle 40 avenue de Verdun - Créteil

Responsable de l'équipe : Mlle Mireille Matrat

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jorge Boczkowski

Résumé Innimmunotox - 2011_1_025

Responsable scientifique : M. Thierry Rabilloud

Organisme : CEA-Grenoble 17 rue des martyrs - Grenoble

1. Titre

Projet complet

36 mois

Immunotoxicité de nanoparticules métalliques

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif de ce projet est de caractériser les éventuels effets immunotoxiques de certaines nanoparticules métalliques largement utilisées (argent, oxyde de zinc), en utilisant des systèmes *in vitro* de macrophages et de cellules dendritiques. Ces cellules sont présentes au niveau de toutes les portes d'entrée des nanoparticules dans l'organisme, et jouent un rôle fondamental dans les réponses immunitaires. Les nanoparticules choisies sont déjà présentes dans des produits de grande consommation: ZnO dans des produits cosmétiques et Ag comme agents antibactériens. Elles représentent donc un potentiel d'exposition important pour les travailleurs et les personnes. Enfin, les outils développés dans ce projet permettront de tester de façon générique les effets immunotoxiques d'autres contaminants.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

La prédiction et la détermination des effets immunotoxiques sont actuellement un des domaines les plus difficiles en toxicologie. De ce fait, ces questions sont encore peu abordées en ce qui concerne la toxicité des nanoparticules, alors que les données obtenues pour l'asbestose et la silicose montrent l'importance des effets immunotoxiques (par exemple l'inflammation chronique) dans l'étiologie des pathologies associées. Du fait des analogies physicochimiques entre les fibres d'amiante, de silice et certaines nanoparticules, il nous semble donc important d'étudier les effets immunotoxiques des nanoparticules, en particulier sur le système immunitaire inné. Il nous apparaît donc essentiel de comprendre les mécanismes permettant aux nanoparticules de modifier les fonctions des macrophages et des cellules dendritiques. En particulier, les résultats obtenus devraient permettre de mieux comprendre si ces nanoparticules peuvent jouer un rôle d'adjuvant des réponses immunitaires spécifiques ou au contraire d'inhiber certains compartiments de la réponse immune. Dans ce cadre, les méthodes *in vitro* permettent de tester une série de paramètres biologiques clés, correspondant à des immunotoxicités, comme la production de cytokines pro-inflammatoires, l'inflammation chronique ou encore certaines formes d'immunodéficience. Nous utiliserons donc ces méthodes *in vitro* pour étudier les réponses des macrophages et des cellules dendritiques aux nanoparticules métalliques d'intérêt.

Argumentation du choix des questions

La toxicologie des nanoparticules (question NANO.1), et en particulier des nanoparticules inorganiques, pose des problèmes particuliers, comme les problèmes de toxicité à long terme qui sont difficiles à évaluer sur des modèles animaux. Les résultats déjà acquis sur d'autres toxiques minéraux (amiante, silice) ayant montré l'importance des cellules du système immunitaire dans ces processus toxiques à long terme, il nous a semblé nécessaire d'étudier l'immunotoxicité des nanoparticules. Ce qui nous semble clé est la

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

compréhension des mécanismes, en combinant l'étude des paramètres fonctionnels de ces cellules (phagocytose, burst oxydatif pour les macrophages ; production de cytokines, modifications phénotypiques et activation des lymphocytes T pour les cellules dendritiques), les effets sur la signalisation cellulaire et l'étude de ces nanoparticules dans la cellule (localisation, persistance, état)

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet repose sur l'étude de la fonctionnalité de cellules du système immunitaire inné (macrophages et cellules dendritiques) cellules primaires humaines ou murines ou encore lignées continues, mises en présence de nanoparticules métalliques.

Les méthodes mises en œuvre sont tout d'abord la production de ces cellules primaires différenciées, puis leur mise en contact avec les nanoparticules d'intérêt dûment caractérisées dans les conditions de culture cellulaire, puis le test de différentes fonctions des macrophages et cellules dendritiques après exposition aux nanoparticules. Les fonctions principales des cellules myéloïdes seront testées :

-la production de cytokines, chimiokines et médiateurs pro- ou anti-inflammatoires

-la capacité phagocytaire

-la présentation antigénique et les conséquences sur l'activation des lymphocytes T

En outre, nous étudierons le devenir des nanoparticules dans les cellules, que ce soit au niveau de l'internalisation et de la localisation intracellulaire (microscopie électronique, microfluorescence X) ou de la spéciation des métaux, (spectroscopie d'absorption des rayons X), qui permettra notamment d'identifier la possible dissolution intracellulaire des nanoparticules.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CEA-Grenoble 17 rue des martyrs - Grenoble

Responsable de l'équipe : M. Thierry Rabilloud

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Thierry Rabilloud

Equipe 2 : INSERM UMR 996 Université Paris-Sud 11 Faculté de Pharmacie Paris-Sud 11 - Châtenay-Malabry

Responsable de l'équipe : M. Marc Pallardy

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Marc Pallardy

Equipe 3 : CEA Grenoble DSM/INAC/SCIB/LAN, bat. C5 pce 362 - Grenoble Cedex 9

Responsable de l'équipe : Mlle Marie Carriere

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mlle Marie Carriere

Résumé Nanomique - 2011_1_036

Responsable scientifique : Mme Sylvie Chevillard

Organisme : CEA DSV/LCE CEA - Fontenay-aux-Roses

1. Titre

Projet complet

36 mois

Mesure des effets toxicologiques de nano-oxydes métalliques sur cellules humaines in vitro

2. Résumé

Objectif détaillé

L'identification des dangers et l'évaluation des risques des nanoparticules, par les approches de toxicologie conventionnelle, n'est actuellement pas envisageable à grande échelle dans la mesure où, faute de connaissances suffisantes, chaque nanoparticule doit être considérée comme un objet singulier (Recommandation européenne 424(2008/345/CE)). C'est pourquoi, dans le cadre de la mise en place d'une plateforme de screening à haut débit de la toxicologie des nanoparticules, initiée il y a 18 mois dans notre laboratoire, nous proposons d'étudier, par des approches in vitro, quels pourraient être les effets toxicologiques induits après contamination pulmonaire par des nanoparticules. L'objectif de ce projet est d'utiliser les ressources de notre plateforme prénormative pour identifier les dangers d'une exposition humaine à des nanoparticules afin de connaître leurs effets sur les différents étages de l'arbre pulmonaire. Nous avons systématisé une batterie de tests pour mesurer la cytotoxicité, génotoxicité, stress oxydant, cassures de l'ADN et accumulation intracellulaire des nanoparticules sur des lignées cellulaires humaines : poumon ici et foie, rein et intestins dans un autre appel d'offres (ANR Nanobiotechnologies, demande en cours)

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Outre la caractérisation des effets biologiques induits par des nanoparticules de différentes tailles et compositions chimiques, une analyse transcriptomique sera faite à différents temps après le traitement sur des puces Nimblegen 135K. Le pouvoir discriminant des signatures moléculaires obtenues, en utilisant les logiciels développés et brevetés du laboratoire, seront testés pour identifier des familles de nanoparticules en fonction de leur cytotoxicité. Le but étant in fine de sélectionner des nanoparticules modèles pour la réalisation d'une toxicologie exhaustive, notamment in vivo. Les clefs du succès de ce projet sont que nous 1) disposons d'une collection de nanoparticules différant en tailles, formes, compositions chimiques... 2) avons établi des collaborations étroites avec les physiciens et métrologistes du CEA pour la production, la caractérisation physico-chimiques et le contrôle de la mise en solution des nanoparticules 3) avons mis en place des tests biologiques robustes, standardisés et réalisables en séries

Argumentation du choix des questions

Deux premières publications (Song, 2009; Byrne, 2008) ont montré un possible lien entre pathologies pulmonaires et exposition aux nanoparticules manufacturées dans le cadre de la santé au travail. Ces articles ont par la suite été critiqués en raison de la faiblesse statistique des populations analysées. Concernant les études in vitro sur des lignées pulmonaires humaines, elles sont peu nombreuses et parcellaires (Forbes, 2005; Arenz, 2006; Stayton, 2009; Rotoli, 2009). Nous proposons une approche de « screening » systématique pour définir la cytotoxicité et génotoxicité d'une quinzaine de nanoparticules, déjà utilisées

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

dans l'industrie sur des lignées de cancers du poumon humain et sur des épithélia pulmonaires normaux. Nous proposons aussi de réaliser une classification des nanoparticules en fonction des effets biologiques induits et, en collaboration avec des toxicologues et des modélisateurs, nous tenterons de définir les paramètres physicochimiques responsables des effets biologiques des nanoparticules. Nous pensons que cette étude permettra de guider et d'optimiser les tests de toxicologie conventionnelle in vivo qui seront nécessaires pour mieux suivre et protéger les travailleurs exposés

Description des méthodes mises en œuvre

Afin de permettre la mise en place d'une véritable plateforme d'étude des effets biologiques et toxicologiques des nanoparticules, différentes approches ont été mises en place parmi lesquelles peuvent être citées : des tests de cytotoxicité standards (tests MTT, XTT : activité mitochondriale, SrB : activité métabolique...), des tests de génotoxicité (foci P-H2AX, ...) cycle cellulaire, apoptose ainsi qu'une visualisation de la cinétique d'entrée des nanoparticules par vidéomicroscopie confocale et de la localisation subcellulaire de bioaccumulation des nanoparticules par cytométrie en flux et TEM. Nous avons également acquis en 2010 une machine qui permet de suivre en plaques 96 puits en temps réel pendant plus d'une semaine la prolifération et la morphologie cellulaire (XCelligence) qui, dans le cadre de ce screening de cytotoxicité/génotoxicité, nous permet de définir très rapidement les IC 10 et 50 auxquelles nous travaillerons pour l'analyse du transcriptome. Les cellules humaines adhérentes sont représentatives des alvéoles (lignée A549) et des bronches (lignées Calu-3/16HBe). De plus, pour se rapprocher des caractéristiques des cellules in vivo, nous proposons d'étudier la réponse des cellules Calu-3 polarisées cultivées à l'interface air-liquide. Nous souhaitons également travailler sur des cellules normales et donc nous analyserons la toxicité des nanoparticules sur des épithélia pulmonaires reconstitués qui possèdent les caractéristiques du tissu in vivo. En effet, ces épithélia comportent des feuillets de cellules basales, ciliées et à mucus et permettent, de visualiser des modifications de battements ciliaires ou de morphologie tissulaire sur des temps de culture de plusieurs semaines. Nous avons constitué une collection de nanoparticules de composition chimique, taille, fonctionnalisation différentes qui se compose de SiO₂ (3 tailles), TiO₂ (3 tailles, différents ratios Anatase/Rutile), ainsi que des nanoparticules hybrides poreuses à cœur métallique. Ces différentes nanoparticules seront testées sur des gammes de 0.01 à 500 µg/mL sur 48h

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CEA DSV/LCE CEA - Fontenay-aux-Roses

Responsable de l'équipe : Mme Sylvie Chevillard

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Sylvie Chevillard

Equipe 2 : CEA LIST Bâtiment 451 Point Courrier 45 - Gif sur Yvette

Responsable de l'équipe : M. Jean-Charles Arnault

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Philippe Bergonzo

Equipe 3 : Institut Lavoisier. CNRS UMR 8180 Université de Versailles 45, Avenue des Etats Unis - Versailles

Responsable de l'équipe : Mlle Patricia Horcajada Cortes

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Christian Serre

Résumé FEDELILAS - 2011_1_044

Responsable scientifique : Mlle Anne-Marie Pourcher
Organisme : CEMAGREF 17 Avenue de Cucillé - Rennes

1. Titre **Projet complet** **36 mois**

Dissémination de *L. monocytogenes* dans l'environnement agricole: Etude des facteurs environnementaux régulant la survie des listeria dans les lagunes de stockage des effluents d'élevages porcins

2. Résumé

Objectif détaillé

S'il est reconnu que certaines activités agricoles peuvent conduire à une concentration de *L. monocytogenes* à l'exemple des ensilages, le rôle des effluents d'élevages dans la dissémination de ce germe pathogène est en revanche très peu documenté. Deux études récentes, "PigLmono" (fond propre AFSSA) et "ESALIS" (financé par l'AFSSET) menées sur des élevages porcins bretons, ont mis en évidence une prévalence élevée de cette bactérie dans les fèces et les lisiers de porcs (52% et 38% des élevages analysés, respectivement). Leur présence dans les lagunes, constituées du liquide surnageant du lisier décanté après une digestion aérobie, à une fréquence supérieure à celle des lisiers bruts, suggère que ces bassins de stockage représentent un environnement favorable à la survie de ce germe. L'effluent contenu dans les lagunes étant destiné à l'arrosage ou à l'irrigation des cultures, celui-ci peut donc participer à la dissémination de *L. monocytogenes* dans l'environnement. Le projet qui comprend 2 parties, a pour objectif d'améliorer les connaissances sur le comportement de *L. monocytogenes* au cours du traitement du lisier et plus particulièrement dans les lagunes de stockage, afin de réduire le risque d'exposition de l'homme à ce germe pathogène. La 1ère partie a pour objectif d'acquérir des données sur la dynamique de *L. monocytogenes* dans 2 élevages par un suivi mensuel de leurs concentrations dans 3 matrices (lisier, lagune et sol situé à proximité des lagunes). En parallèle seront mesurés les teneurs en entérocoques et des paramètres chimiques. La caractérisation génotypique et sérologique des souches isolées des 3 matrices permettra d'estimer leur diversité génétique et de mesurer leur persistance au cours d'une année. Par ailleurs, les profils génétiques des souches isolées de lagune seront comparés à ceux des souches isolées du lisier et du sol ainsi qu'à ceux de souches isolées de fèces de porcs (étude "PigLmono") afin de déterminer si les souches présentes dans les lagunes proviennent des fèces et du lisier ou bien ont une origine environnementale. La 2ème partie a pour objectif de mieux comprendre la survie de *L. monocytogenes* dans les effluents d'élevage. Des lisiers et des effluents de lagunes seront ensemencés avec des souches dont la viabilité sera estimée par la technique de qPCR couplée ou non au PMA. En utilisant les microcosmes, il sera alors possible de comparer le comportement de différents génotypes de *L. monocytogenes* et de tester des paramètres susceptibles d'influencer la persistance de cette bactérie (température, présence d'AGV...)

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité du projet repose sur l'étude des lagunes de stockage des effluents d'élevages porcins, dont le rôle dans la dissémination de *L. monocytogenes* est inconnu alors qu'il semble être un environnement propice à leur persistance. L'étude de terrain apportera des connaissances sur la dynamique de cet agent pathogène au cours du temps et permettra d'estimer les concentrations en *L. monocytogenes* dans les lagunes pendant la période d'arrosage des cultures. Deux caractères innovants peuvent également être mis en avant: la caractérisation génétique des souches (technique RFLP/PFGE) qui permettra de mieux

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

caractériser les souches persistantes ainsi que l'approche microcosme qui permettra de différencier les différents états de viabilité de *L. monocytogenes* par l'utilisation du PMA couplé à la PCRq.

Argumentation du choix des questions

Le projet s'inscrit dans la thématique de 2 questions. Il permettra d'apporter des connaissances (i) sur la caractérisation du danger représenté par *L. monocytogenes* dans les lagunes destinées à l'arrosage ou à l'irrigation (ABIO.1) et (ii) sur les facteurs environnementaux susceptibles de favoriser la croissance de ce germe pathogène dans les eaux (ABIO.3).

Description des méthodes mises en œuvre

1ère étape (15 mois) - Etude de terrain : sélection de 2 élevages puis suivi mensuel des teneurs en *L. monocytogenes*, en entérocoques et de paramètres chimiques dans 3 matrices : lisier brut, lagune et sol situé près de la lagune. Dénombrement des germes par méthode culturale. Sérotypage et génotypage par RFLP/PFGE des souches de *L. monocytogenes* isolées au cours de la 1ère partie.

2ème étape (21 mois) - Etude en microcosmes : des souches de *L. monocytogenes* présentant des profils génétiques différents seront ensemencées dans des lisiers et dans des effluents de lagunes. Suivi des concentrations au cours du temps par technique culturale et PCRq associée au PMA afin de différencier les états physiologiques des souches inoculées. L'influence de paramètres tels que la température et la présence d'AGV seront testés sur la viabilité et la persistance des souches.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CEMAGREF 17 Avenue de Cucillé - Rennes

Responsable de l'équipe : Mlle Anne-Marie Pourcher

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. José Martinez

Equipe 2 : Anses -Laboratoire de Ploufragan/Plouzané Unité HQPAP, site les croix - Ploufragan

Responsable de l'équipe : Mlle Martine Denis

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Gilles Salvat

Résumé *LOWRADSENSOR - 2011_1_050*

Responsable scientifique : M. Jérôme Lamartine

Organisme : Université Claude Bernard Lyon 1 CGphiMC, CNRS UMR5534. Batiment Mendel, 43 bd du 11 novembre 1918 - Villeurbanne

1. Titre

Projet complet

36 mois

Modélisation d'un syndrome d'hypersensibilité aux radiations ionisantes pour l'estimation du risque de cancers et l'identification de biomarqueurs d'exposition aux faibles doses

2. Résumé

Objectif détaillé

La population générale est soumise de façon chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants (RI) d'origine naturelle, industrielle ou médicale. De plus, 250 000 personnes sont exposées professionnellement en France. L'impact de ces faibles doses sur la santé est difficile à évaluer. Leurs effets biologiques sont en effet proches de ceux liés aux activités cellulaires et tissulaires physiologiques normales. Il est donc nécessaire de développer des modèles d'hypersensibilité humaine pour amplifier les réponses cellulaires. Parmi les syndromes génétiques d'hypersensibilité, le syndrome de Gorlin, dû à une mutation du gène PTCH, est caractérisé par des anomalies du développement et une prédisposition élevée aux cancers cutanés. Nous proposons de modéliser le syndrome hypersensible de Gorlin en utilisant l'approche iPS (induced pluripotent cells). Ce modèle sera particulièrement approprié (1) pour étudier les effets de faibles doses de radiations au niveau cellulaire (mutagénèse, réparation des lésions) et moléculaire (transcriptome, miRNome, méthylome) (2) pour identifier des marqueurs d'hypersensibilité, extrêmement utiles pour caractériser des populations à risque.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Nous proposons de développer un modèle cellulaire d'hypersensibilité humaine aux rayonnements ionisants (RI) en utilisant une approche novatrice de modélisation du syndrome de Gorlin, une maladie génétique d'hypersensibilité aux RI. Cette stratégie consiste à reprogrammer des cellules somatiques de patients afin de générer des cellules pluripotentes (iPS), source infinie de cellules capables d'être redifférenciées vers divers lignages. L'approche iPS a permis de modéliser plusieurs maladies mais à notre connaissance, n'a jamais été utilisée pour un syndrome d'hypersensibilité aux RI. Ces lignées cellulaires hypersensibles constitueront un modèle précieux pour identifier des biomarqueurs d'hypersensibilité (gènes, miRNAs, marques épigénétiques). L'obtention de tels marqueurs d'exposition à de faibles doses de RI pourrait permettre d'identifier des individus à risque. A ce jour, aucun marqueur de ce type n'est disponible. De plus, les approches moléculaires que nous utiliserons pour étudier la réponse de nos lignées cellulaires aux radiations (analyse du transcriptome, du miRNome, du méthylome) permettront d'avoir une vue globale des réseaux génétiques et épigénétiques mis en œuvre dans les cellules irradiées. Enfin, le modèle proposé sera également d'un grand intérêt en toxicologie. En effet, les iPS constituent une source pour la différenciation des différents types cellulaires qui peuvent être utilisés pour établir une peau reconstruite avec hypoderme, derme et épiderme. Un tel modèle tissulaire constituerait une excellente plate-forme pour étudier l'effet des RI mais également des UV ou de divers toxiques chimiques.

Argumentation du choix des questions

Notre projet doit permettre de répondre aux questions CANC.1 et CANC.6. Nous souhaitons développer un modèle humain d'hypersensibilité aux radiations, permettant d'étudier les effets de faibles doses et/ou de doses chroniques, dans un contexte de facteur de risque génétique. Ce modèle permettra de tester les conditions d'exposition mimant les risques environnementaux professionnels (travailleurs du nucléaire, personnels médicaux) et comportementaux (fréquence accrue des examens avec imagerie médicale) et d'identifier des marqueurs d'hypersensibilité. Ceux-ci devraient s'avérer utiles pour déterminer des groupes potentiellement à risque dans la population générale.

Description des méthodes mises en œuvre

Les iPS seront dérivées de cellules d'individus atteints par le syndrome de Gorlin par transduction des facteurs de transcription d'intérêt en collaboration avec le laboratoire ISTEM (INSERM-AFM, Evry), avec lequel nous avons déjà dérivé des iPS à partir de cellules cutanées. Nos équipes sont également spécialisées dans la radiobiologie des cellules de la peau et maîtrisent une batterie de tests de radiosensibilité qui seront appliqués aux modèles cellulaires développés. La réponse au stress génotoxique de ces cellules sera caractérisée à court et à moyen terme et comparée à celle de cellules différenciées à partir d'iPS ne portant pas la mutation: mort cellulaire, réparation des lésions de l'ADN, fréquence des mutations, cycle cellulaire et apportera des informations sur le rôle de la voie de signalisation Patched dans la réponse à l'irradiation. Nous étudierons également le pattern épigénétique de notre modèle en explorant le miRNome et le méthylome des cellules, avant ou après irradiation à faibles doses. Enfin, nous évaluerons l'effet mutagène d'une telle exposition, dont les conséquences potentielles sont carcinogènes.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université Claude Bernard Lyon 1 CGphiMC, CNRS UMR5534. Batiment Mendel, 43 bd du 11 novembre 1918 - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Lamartine

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Guy Mouchiroud

Equipe 2 : CEA 2 rue G Crémieux - EVRY

Responsable de l'équipe : Mme Michèle Martin

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Paul-Henri Romeo

Equipe 3 : CEA / UJF 17 rue des Martyrs - Grenoble

Responsable de l'équipe : M. Walid Rachidi

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Thierry Douki

Résumé PNEUMAIR - 2011_1_053

Responsable scientifique : M. Jean Menotti

Organisme : Université Paris-Diderot / AP-HP Hôpital Saint-Louis - PARIS Cedex 10

1. Titre

Etude de faisabilité

18 mois

Caractérisation de l'excrétion et de la diffusion de Pneumocystis dans l'air et quantification de l'exposition des patients et des personnels soignants en milieu hospitalier.

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif principal est de caractériser et quantifier l'excrétion et la diffusion de Pneumocystis dans l'air à partir des sujets infectés, de façon à estimer le risque d'exposition des patients susceptibles et des soignants dans l'environnement hospitalier. Les objectifs spécifiques sont par conséquent de i) quantifier l'excrétion de Pneumocystis pour l'ensemble des sujets infectés, i.e. les sujets développant une pneumonie à Pneumocystis (PPC) mais aussi les sujets colonisés, ii) estimer la viabilité et la diffusion du stade excrété dans l'air iii) identifier morphologiquement ce stade excrété.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Pneumocystis est un microchampignon responsable de pneumonies graves en cas de déficit immunitaire, mais il peut aussi coloniser des sujets immunocompétents, pouvant ainsi contribuer à l'aggravation des fonctions respiratoires chez les sujets atteints de pneumopathies chroniques (BPCO). Il est acquis que la transmission de Pneumocystis s'effectue par voie aérienne. Il existe des données sur la diffusion de l'ADN de Pneumocystis dans l'air à proximité des sujets développant une PPC, mais aucun travail n'a encore été réalisé sur l'excrétion et la diffusion de Pneumocystis par les sujets colonisés. Par ailleurs, la morphologie, la viabilité et la distance de diffusion du stade aérien restent inconnues. L'originalité du projet repose sur une pluridisciplinarité apportant des méthodologies nouvelles pour identifier et caractériser le danger, un support expérimental permettant de modéliser la transmission aérienne à partir de rats infectés par Pneumocystis et un support hospitalier permettant d'appréhender le risque d'exposition pour les populations sensibles (patients) et les soignants. Ce regroupement de compétences, grâce à une collaboration universitaire, hospitalière et industrielle, n'a à ce jour jamais été mis en place pour élucider les questions d'ordre fondamental et épidémiologique sur la transmission de Pneumocystis. Nous en attendons des données nouvelles sur l'excrétion de Pneumocystis, notamment par les sujets colonisés, aujourd'hui considérés comme un chaînon majeur dans la transmission et le maintien de cette infection fongique chez l'Homme.

Argumentation du choix des questions

Des études récentes, issues de nos équipes, ont permis de fournir les premières données quantitatives sur la diffusion de Pneumocystis dans l'air à proximité de patients atteints de PPC, de décrire sa cinétique d'excrétion au cours de l'infection expérimentale, de caractériser génotypiquement les isolats d'origine humaine ou provenant de l'air environnant les patients.

Notre projet de recherche s'inscrit dans le cadre de l'AXE1 et de la question AIRR2. Nos acquis techniques et méthodologiques nous conduisent à proposer une étude de faisabilité sur 3 aspects essentiels de la

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

transmission de Pneumocystis (1) caractérisation du danger par l'identification morphologique et l'estimation de la viabilité du stade aérien de Pneumocystis (2) évaluation de l'excrétion du danger par la quantification de Pneumocystis dans l'air exhalé par des patients atteints de PPC et des sujets colonisés (3) étude de la diffusion et de la persistance de Pneumocystis dans l'air à partir d'une source identifiée (patient infecté) et estimation de l'exposition des sujets à risque et des soignants.

Description des méthodes mises en œuvre

TECHNIQUES: 1) Prélèvements d'air exhalé (excretion de Pneumocystis) et ambiant (diffusion) par impaction sur milieu liquide; 2) Immunocapture spécifique de Pneumocystis sur billes magnétiques et identification par microscopie optique et électronique; 3) Quantification moléculaire par qPCR et biochimique par dosage des β -glucanes; 4) Etude de la viabilité par RT-qPCR.

METHODOLOGIE: 1) Etude expérimentale chez le rat nude pour la PPC et le rat Sprague-Dawley pour la colonisation, permettant de modéliser l'excrétion fongique au cours de l'infection (6 mois); 2) Etude clinique et environnementale en milieu hospitalier (12 mois).

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université Paris-Diderot / AP-HP Hôpital Saint-Louis - PARIS Cedex 10

Responsable de l'équipe : M. Jean Menotti

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Francis Derouin

Equipe 2 : CHU Laboratoire de Parasitologie et Mycologie - AMIENS

Responsable de l'équipe : Mlle Anne Totet

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mlle Anne Totet

Equipe 3 : CHU de Brest, laboratoire de Parasitologie et Mycologie boulevard Tanguy Prigent - Brest

Responsable de l'équipe : M. Gilles Nevez

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Gilles Nevez

Equipe 4 : Institut Pasteur de Lille -CIIL-Inserm U1019,CNRS UMR 8204, Université Lille-Nord de France Laboratoire BDPEE - 1, rue du Professeur Calmette - Lille Cedex

Responsable de l'équipe : M. El Moukhtar Aliouat

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Eric Viscogliosi

Equipe 5 : Bertin Technologies 10 bis avenue Ampère - Saint Quentin en Yvelines

Responsable de l'équipe : M. William Vivien

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. William Vivien

Résumé Bio14CNT - 2011_1_059

Responsable scientifique : M. Frédéric Taran

Organisme : CEA Bât 547 -point courrier n°108 - CEA Saclay - Gif sur Yvette

1. Titre

Projet complet

36 mois

Passage de la barrière air/sang de nanotubes de carbone après une exposition pulmonaire, impact de toxicité sur des organes secondaires.

2. Résumé

Objectif détaillé

Au sein des nanoparticules, les nanotubes de carbone occupent une place bien particulière. En effet, l'extrême résistance à la fois chimique et mécanique des nanotubes de carbone (NTC), alliée à leur géométrie cylindrique pouvant être assimilée à une morphologie fibrillaire, ont laissé penser, en rapport avec la toxicité de l'amiante, que ces particules pourraient avoir une forte biopersistance dans l'organisme après une exposition par voie aérienne, qu'elle soit de nature environnementale pour la population générale ou bien qu'elle concerne des individus sur leur lieu de travail. Les études de plusieurs équipes dans le monde démontrent une translocation très rapide des NTC vers l'espace pleural après une exposition pulmonaire de rongeurs. Par contre, le développement de mésothéliome induit par la biopersistance de NTC au niveau de la plèvre reste très controversé. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à déterminer si l'on pouvait observer une translocation des NTC à partir des poumons vers des organes secondaires. Une première étude de principe nous a permis de démontrer que l'approche utilisant le radiomarquage au 14C permettait de détecter par radioimagerie des picogrammes de NTC sur coupes de tissu de rats [1]. Plus récemment, avec une nouvelle approche de radiomarquage (voir ci-dessous), après une exposition pulmonaire de souris, nous avons pu observer pour la première fois une lente translocation (plusieurs mois) des NTC vers des organes secondaires, un résultat impliquant l'existence d'un franchissement de la barrière air-sang par les NTC. Leur biopersistance est élevée, puisque entre 6 et 9 mois après l'exposition des animaux, le pourcentage de la dose injectée reste stable. Ces résultats, s'ils se confirment quel que soit le type de NTC, indiquent qu'en dehors de pathologies pulmonaires, d'autres pathologies impliquant d'autres organes doivent être considérées dans l'appréciation de la toxicité de ces nanoparticules chez l'homme.

Dans la continuité de ces premiers résultats, ce projet de recherche a pour objectif de poursuivre l'étude de la translocation des NTC des poumons vers des organes secondaires, impliquant notamment un suivi des animaux sur une période de deux ans. Par ailleurs, nous souhaiterions pouvoir évaluer l'influence de la taille (longueur, diamètre) des NTC, ainsi que celle de la formation d'aggrégats pouvant se former lors de l'exposition des voies aériennes, sur les propriétés de translocation des NTC. En effet, il est probable que ces facteurs aient une grande influence sur le phénomène de translocation. Ainsi, avant de pouvoir dresser des conclusions générales, il semble impératif de pouvoir synthétiser des NTC radiomarqués de tailles différentes et d'en étudier leur comportement in vivo.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Nos travaux démontrent que sans le recours à la radioactivité et à l'utilisation de radioimageurs digitaux doués d'une très grande sensibilité de détection, la localisation secondaire de nanotubes de carbone est quasiment impossible. Ce projet implique la synthèse de NTC radiomarqués à très haute activité spécifique selon un procédé de dépôt chimique en phase vapeur (CVD). A notre connaissance, aucune équipe dans le

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

monde ne dispose des équipements et de l'expertise nécessaire pour produire de tels NTC 14C et procéder à l'étude de leur biodistribution à l'aide de béta-imageurs de grande sensibilité, le tout dans des conditions de sécurité requises.

Argumentation du choix des questions

L'existence d'une translocation des nanotubes de carbone à travers l'épithélium pulmonaire n'a pas encore été reportée dans la littérature, pourtant la réponse à cette question est essentielle pour anticiper la toxicité des nanotubes de carbone chez l'homme et les pathologies associées en cas de très longue biopersistance de ces particules.

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet comporte trois principales étapes : 1) la synthèse de nanotubes radiomarqués à partir de benzène 14C par procédé CVD implanté en zone radioactive; 2) la caractérisation de ces nanoparticules sous forme de poudre et sous forme dispersée par un panel de méthodes physico-chimiques et spectroscopiques (MEB, MET, XPS...); 3) la détermination de la biodistribution et pharmacocinétique de ces nanoparticules après une exposition pulmonaire. Le mode de contamination sera réalisé par "aspiration", un procédé mis au point au laboratoire et qui permet un dépôt contrôlé au niveau des poumons. L'étude portera comme indiqué ci-dessus dans une période d'au moins deux ans après exposition des animaux (souris). Un effort particulier portera sur l'analyse des nanotubes par microscopie électronique dans les coupes de tissus, en tirant parti du signal de radioactivité pour localiser les NTC, afin d'en décrire leur localisation intra ou extracellulaire.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CEA Bât 547 -point courrier n°108 - CEA Saclay - Gif sur Yvette

Responsable de l'équipe : M. Frédéric Taran

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Frédéric Taran

Equipe 2 : CEA centre de Saclay, SIMOPRO bât 152 - GIF SUR YVETTE cedex

Responsable de l'équipe : M. Vincent Dive

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Vincent Dive

Equipe 3 : CEA CEA-Saclay, DSM-IRAMIS-SPAM-Laboratoire Francis Perrin, Batiment 522 - Gif sur Yvette

Responsable de l'équipe : Mme Martine Mayne-L'hermite

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Cecile Reynaud

Résumé EPSIS3.5 - 2011_1_062

Responsable scientifique : M. Bernard Veyret

Organisme : Université de Bordeaux ENSCBP - Pessac

1. Titre

Projet complet

32 mois

Effets in vivo de signaux radiofréquence WiMAX et LTE

2. Résumé

Objectif détaillé

Le projet « Effets in vivo de signaux WiMAX et LTE » (EPSIS3.5) a pour objectif de déterminer si ces technologies de communications sans fil présentent un risque sanitaire. L'étude sera réalisée à 3,5 GHz, fréquence commune aux deux technologies et portera sur la peau et le système immunitaire de souris, exposées dans une chambre réverbérante.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Le développement rapide et à grande échelle des communications sans fil a généré des craintes liées aux effets sanitaires éventuels. Depuis 1993, l'activité de recherche mondiale a été intense pour déterminer si des effets biologiques et sanitaires existaient. La conclusion actuelle est qu'aucun risque n'a été identifié mais que la veille scientifique doit continuer en termes d'épidémiologie et de recherche en laboratoire. L'extrapolation de l'évaluation du risque vers les « nouveaux signaux » est actuellement faite à partir des études réalisées avec des signaux 2G (900-1900 MHz) et GSM en particulier. Pourtant, les nouveaux signaux ont des caractéristiques différentes en termes de modulation et de fréquence de la porteuse. En ce qui concerne les technologies LTE et WiMAX, l'une des fréquences porteuses commune sera 3,5 GHz, plus élevée que celles de tous les signaux déjà déployés. Le projet 3.5 sera le premier à entreprendre de telles études sur ces technologies dont le déploiement va se faire à un rythme accéléré au cours des prochaines années.

Argumentation du choix des questions

Le projet EPSIS3.5 répond à la question « RFES.1 : études expérimentales des effets de l'exposition aux champs électromagnétiques radiofréquences > 3 GHz et études biologiques des effets de l'exposition prénatale ou précoce aux radiofréquences ». En effet, les conditions d'exposition choisies sont nouvelles en ce sens que le signal WiMAX, déjà déployé, n'a jamais été étudié en laboratoire et de même pour la technologie LTE, qui est en phase expérimentale en France et va venir compléter la 3G et préparer la 4G.

Description des méthodes mises en œuvre

1. (mois 1-10) Construction d'un système d'exposition à 3,5 GHz qui permettra d'exposer des souris, libres de leurs mouvements, aux signaux WiMAX ou LTE. Le laboratoire dispose d'une chambre réverbérante à 2,45 GHz qui fonctionne parfaitement depuis cinq ans pour exposer des rats et des souris à des signaux Wi-Fi, à des DAS allant jusqu'à 4 W/kg, soit le niveau du seuil critique proche de l'effet thermique. Une nouvelle chambre réverbérante sera construite qui sera alimentée par les signaux amplifiés issus de sources WiMAX et LTE. Les nombreuses collaborations en interne à l'IMS et au niveau national nous permettront de mener à bien la construction de la chambre réverbérante et sa caractérisation en particulier en termes de dosimétrie.

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

2. (mois 11-30) Test chez la souris des effets de signaux à 3,5 GHz sur la peau et le système immunitaire. Des souris hairless qui sont immunocompétentes, seont utilisées. Nous exposerons des animaux jeunes de 4-5 semaines, qui sont potentiellement plus sensibles que les adultes. Ils seront exposés pendant 5 semaines. Dans ce projet, notre étude ne portera pas seulement sur des paramètres classiquement suivis au niveau de la peau tels que l'épaisseur, les protéines de structure et la prolifération, mais aussi sur les cellules du système immunitaire local (cellules de Langerhans et mastocytes) qui peuvent être utilisées comme marqueurs directs d'agression. L'expression des protéines de choc thermique, utilisées également comme marqueurs de stress, complétera l'étude. Sur le plan systémique, la réponse immunitaire sera abordée au niveau de la rate, organe lymphoïde majeur chez la souris, et en particulier le phénotypage des sous-populations lymphocytaires et leur capacité de prolifération, ainsi que l'activité cytotoxique des cellules Natural Killer.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Bordeaux ENSCBP - Pessac

Responsable de l'équipe : M. Bernard Veyret

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Bernard Veyret

Résumé MOTILIS - 2011_1_069

Responsable scientifique : Mme Laura Temime

Organisme : Conservatoire National des Arts et Métiers Laboratoire "Modélisation et surveillance des risques pour la sécurité sanitaire" - Paris

1. Titre

Projet complet

24 mois

Modélisation de l'Organisation du Travail et de son Impact sur les infections Liées aux Soins

2. Résumé

Objectif détaillé

Ce projet vise à développer une approche permettant de lier deux phénomènes habituellement étudiés de façon indépendante alors qu'ils sont étroitement imbriqués : les conditions de travail des personnels hospitaliers et les infections associées aux soins. Les infections associées aux soins sont un problème majeur de sécurité sanitaire. En France, elles touchent 1 patient hospitalisé sur 20, avec un surcoût annuel de l'ordre du milliard d'euros et une multiplication par 3 de la mortalité.

Les facteurs organisationnels jouent un rôle important. Premièrement, l'organisation d'un service hospitalier (ratio personnel/patients, répartition des lits, affectation des soignants) a un impact direct sur la circulation de pathogènes en son sein. Deuxièmement, la manière dont leur travail est organisé (travail en shifts, jours de repos) affecte les soignants au travers de différentes variables psychosociales et physiologiques -stress, fatigue-, ce qui peut se répercuter sur la survenue de comportements à risque favorisant la transmission de pathogènes : baisse de la compliance aux mesures de contrôle comme l'hygiène de mains, accidents d'exposition au sang, etc.

Notre objectif est d'étudier la relation entre l'organisation du travail en milieu hospitalier et le risque d'infections liées aux soins et de déterminer les stratégies organisationnelles optimales pour la maîtrise de ce risque, en tenant compte des aspects économiques et psychosociaux.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

En milieu hospitalier, le débat sur les conditions de travail est souvent occulté par le besoin d'apporter aux malades les soins que requiert leur état de santé. Le dévouement est une valeur identitaire forte dans ce contexte. Nous voulons déterminer s'il existe une association entre conditions de travail des soignants et risque d'infection chez les patients. Si ce lien existait, cela aurait des répercussions tant sur la santé au travail que sur la sécurité des soins.

Plusieurs travaux ont permis d'évaluer l'impact de l'organisation du travail sur les salariés, tant en termes physiologiques que psychosociaux. Néanmoins, cette évaluation constituait en général l'objectif final de ces études. Inversement, peu d'évaluations du risque nosocomial ont pris en compte le rôle des conditions de travail des soignants. Nous avons mis au point un outil méthodologique de modélisation qui permet une étude conjointe de ces phénomènes [3].

Au cours de ces dernières années, des modèles mathématiques ont été proposés pour rendre compte de la circulation de pathogènes dans des environnements hospitaliers et étudier l'impact de différents facteurs [1,2,5]. A notre connaissance cependant, ce projet constituerait le premier travail de modélisation s'intéressant à l'impact de l'organisation du travail des soignants sur le risque nosocomial, et tenant compte de facteurs psychosociaux et économiques.

Argumentation du choix des questions

Ce projet répond à la question SECO.1 demandant la prise en compte des facteurs économiques et sociaux pour la mise en œuvre de mesures de gestion des risques sanitaires. En effet, d'une part, nous prévoyons de modéliser l'impact des facteurs psychosociaux comme le stress associés à différents modes d'organisation du travail hospitalier sur les soignants et leur comportement au travail. D'autre part, nous prévoyons d'inclure une analyse coût-efficacité dans l'étude, prenant donc en compte les différents facteurs économiques en jeu dans notre problématique.

Description des méthodes mises en œuvre

Nous utiliserons une approche de modélisation individu-centrée, qui permet d'intégrer une grande variété de composantes et d'acteurs et de modéliser de façon réaliste les contacts inter-individuels au sein du service hospitalier. Le travail s'appuiera sur une plate-forme de simulation du risque nosocomial, Nososim [3,4].

Dans le cadre de ce projet, un modèle de l'impact de l'organisation du travail sur la survenue de comportements à risque chez les soignants sera développé en plusieurs étapes. Tout d'abord, nous combinerons un modèle de fatigue « à deux processus » – qui permet de prédire le niveau de fatigue à partir de l'historique travail (éveil) / sommeil et du rythme circadien – à un index de stress, estimé à partir de données recueillies en milieu hospitalier au moyen d'un questionnaire fondé sur les modèles de Karasek et de Siegrist. Ensuite, nous développerons un modèle prédisant la fréquence de survenue de comportements à risques en fonction du niveau de fatigue et de stress. La combinaison de ces deux étapes permettra de déterminer un risque relatif de transmission de pathogènes associé à un soignant en fonction de son emploi du temps au cours des jours qui précèdent, de l'heure de la journée, et du temps passé dans le shift en cours. Enfin, afin de mettre en place une analyse médico-économique de nos résultats, nous évaluerons les différents coûts à prendre en compte dans cette étude à partir de données françaises.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Conservatoire National des Arts et Métiers Laboratoire "Modélisation et surveillance des risques pour la sécurité sanitaire" - Paris

Responsable de l'équipe : Mme Laura Temime

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. William Dab

Résumé ReprorF - 2011_1_073

Responsable scientifique : M. Selmaoui Brahim

Organisme : INERIS Parc ALATA - Verneuil-en-Halatte

1. Titre

Projet complet

24 mois

Evaluation des effets des CEM de la téléphonie mobile sur la reproduction chez le rat.

2. Résumé

Objectif détaillé

Peu d'études ont jusqu'à présent porté sur la reproduction après exposition à des champs radiofréquences de la téléphonie mobile. Le présent protocole est conçu pour déterminer les effets d'une exposition chronique au champ électromagnétique (CEM) de la téléphonie mobile sur la reproduction des rats, par la méthode dite «de génération continue».

Dans ce protocole, les animaux seront exposés pendant une période nécessaire pour générer 4 à 5 portées. Chaque portée est examinée dès que possible après la mise-bas afin d'établir le nombre et le sexe des petits, la mortalité, le nombre de naissances vivantes et la présence d'anomalies macroscopiques. Ensuite, des mâles et des femelles de la dernière portée seront accouplés pour obtenir la génération F2. Les petits seront séparés de leurs mères, comptés, pesés et sacrifiés. Durant tout le protocole, les animaux seront exposés en continu au CEM RF ce qui nous permettra d'apprécier les effets de l'exposition chronique sur la reproduction chez les parents et en même temps sur la descendance (F1 et F2) qui sera donc exposée depuis la conception jusqu'à la naissance.

Cette étude, qui utilise pleinement les nouvelles installations d'exposition chronique permises par ANIMEX, permettra de déterminer les effets de ces champs sur la capacité reproductrice, la motilité spermatique, le développement des organes reproducteurs ainsi que l'histopathologie de ces organes. L'endocrinologie de la reproduction sera également étudiée, à savoir l'axe gonadotrope (GnRH, LH, FSH, testostérone, œstradiol). Plusieurs cytokines (TNF-alpha, IFN-gamma, IL-1beta, IL-1RA, IL-4, IL-6, IL-10) qui sont ou peuvent être impliquées, directement ou indirectement, dans la reproduction, seront également dosées.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les expositions dans des tubes de contention ne permettent pas de réaliser des études chroniques (vu le niveau de stress engendré par la contention) ni des études sur la reproduction (inadaptation du système pour les femelles gestantes). Ce n'est que récemment que la chambre réverbérante s'est révélée être un outil innovateur et remarquable pour l'étude de l'exposition des animaux aux CEM. Dans le présent protocole, l'utilisation de la chambre réverbérante pour l'exposition des rats aux CEM RF est importante pour les raisons suivantes :

- 1) Homogénéité de CEM dans l'enceinte grâce au brasseur. Ainsi les expositions peuvent se faire corps entier sans contention. L'animal pourra donc circuler librement dans sa cage et est exposé à un champ RF homogène. Ceci nous permettra donc de réaliser une étude sur les effets d'une exposition chronique aux CEM RF sur la reproduction dans des conditions optimales.
- 2) Grande capacité d'accueil par chambre (20cages par chambre). Grâce à ce système d'exposition, il nous sera donc facile de réaliser une exposition en continue sur le long terme (exposition chronique) avec un nombre suffisant d'animaux et avec moins de rotations.
- 3) Utilisation de la méthode dite de la reproduction continue (5 portées au minimum) pour la

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

génération parents

D'autre part, et à notre connaissance, notre étude est la première à évaluer les effets d'une exposition chronique (plus de 15 semaines d'exposition) et en continu des champs RF sur la reproduction et la fertilité de la génération parents et sur sa descendance F1.

Argumentation du choix des questions

Notre projet s'inscrit dans la thématique de l'axe 2, il vise à mettre en relation des expositions et des effets sur la santé. En effet, notre étude recherchera les effets de l'exposition aux rayonnements radiofréquences de la téléphonie mobile (900 MHz) sur la reproduction, le développement et la fertilité (RFES.1).

Description des méthodes mises en œuvre

Exposition chronique à 12 W/kg : Exposition en continu des parents et F1 : 32 semaines
Exposition chronique à 4W/kg : Exposition en continu des parents et F1 : 32 semaines
Analyses des paramètres biochimiques et histologiques : 10 semaines
Analyses des résultats, statistiques et rédaction d'articles et rapports : 26 semaines

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INERIS Parc ALATA - Verneuil-en-Halatte

Responsable de l'équipe : M. Selmaoui Brahim

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. René De Seze

Résumé NeuriBruï - 2011_1_074

Responsable scientifique : Mme Ausrele Kesminiene

Organisme : Centre International de Recherche sur le Cancer 150 Cours Albert Thomas - Lyon CEDEX 08

1. Titre

Projet complet

24 mois

Bruit intense et risque de neurinome du nerf acoustique

2. Résumé

Objectif détaillé

La question étudiée est l'existence ou non d'une association entre exposition au bruit intense et neurinome acoustique. Nous proposons d'évaluer cette association en utilisant une étude cas-témoin internationale (INTERPHONE), pour laquelle les données ont déjà été recueillies et sont disponibles au CIRC pour analyse. En particulier, nous examinerons : 1 L'association entre exposition au bruit rapportée dans le questionnaire et risque de neurinome du nerf acoustique; 2 La corrélation entre exposition au bruit déclarée par les sujets et exposition au bruit évaluée par une matrice emploi exposition; 3 L'association entre exposition au bruit évaluée par une matrice emploi exposition et risque de neurinome du nerf acoustique.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Bien que l'exposition au bruit soit une source connue de problèmes de santé, son potentiel tumorigène a été peu étudié. Intérêt du projet: 1) Utilisation des données déjà collectées de l'étude Interphone (12 pays) la plus grande étude cas témoins réalisée jusqu'à présent sur cette maladie (cas : 1,121). 2) Le questionnaire prend en compte les bruits professionnels et extra professionnels, ainsi que l'usage de protection, et le temps d'exposition par emploi. 3) Evaluation plus objective des expositions par matrice emploi exposition.

Argumentation du choix des questions

On estime que 13 % des salariés subissent des bruits supérieurs à 85 dB, limite à laquelle le bruit est considéré comme nocif, et 7% des bruits de chocs et d'impulsions supérieurs à 135 dB en France. Quelques études cas-témoins montrent une association entre exposition au bruit rapportée et survenue du neurinome acoustique, (Hours 2007, Edwards 2005, Schlehofer 2007) mais ces analyses, petites (nombre de cas : 108, 86, 94), sont potentiellement soumises à biais de rappel. Une étude suédoise (793 cas), utilisant une matrice emploi exposition développée en Suède, n'a pas mis en évidence d'association (Edwards 2007), mais cette étude peut souffrir d'erreurs de mesures dans l'évaluation du bruit professionnel et ne tient pas compte de l'exposition extra professionnelle. Une étude, en Allemagne, a comparé les déclarations des sujets sur les niveaux d'exposition à ceux obtenus par une matrice emploi exposition développée avec des données suisses et allemandes, et a conclu que les réponses des sujets étaient une source d'information valide dans ce pays. Nous voulons étudier ces 3 aspects dans les données d'Interphone.

Description des méthodes mises en œuvre

Le questionnaire d'Interphone comportait des questions détaillées sur l'exposition au bruit en milieu professionnel, lors d'activités de loisir et sur l'exposition environnementale. Le type (permanent, intermittent, explosif), la durée, les conditions d'exposition (avec ou sans protections) ont été enregistrées. L'historique professionnel a également été consigné. Pour l'objectif 2, nous utiliserons la matrice développée

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

en Allemagne, avec des mesures faites en Suisse par SUVA - Swiss Accident Insurance Fund et en Allemagne par le BGIA- Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz. Il faudra coder les titres d'emploi. Une partie de ce codage a déjà été réalisée en ISCO88 et ISCO68. Les Dr Schlaefer, qui a élaboré la matrice et Dr Massardier-Pilonchery, spécialiste du bruit, évalueront l'applicabilité des mesures faites en Allemagne et en Suisse au contexte français et étranger. Pour l'objectif 1 et 3, nous analyserons l'exposition au bruit rapportée par les sujets ou évaluée par la matrice. Durée étude – 24 mois: Mois 1-6: Objectif 1 : Préparation des données ; Analyse des expositions rapportées par les sujets et publication. Mois 4-18 : Objectif 2 : Assignation des expositions sur base des titres d'emploi, y compris le codage des titres d'emploi pour la matrice emploi exposition et comparaison des 2 sources d'information sur l'exposition ; publication. Mois 18-24 : Objectif 3 : analyse des expositions basées sur les titres d'emploi ; publication.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Centre International de Recherche sur le Cancer 150 Cours Albert Thomas - Lyon CEDEX 08

Responsable de l'équipe : Mme Ausrele Kesminiene

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Joachim Schütz

Equipe 2 : IFSTTAR 25 avenue François Mitterrand - BRON

Responsable de l'équipe : Mme Martine Hours

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Alain Bergeret

Equipe 3 : Centre Allemand de Recherche sur le Cancer Im Neuenheimer Feld 280 - Heidelberg

Responsable de l'équipe : M. Klaus Schlaefer

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jürgen Wahrendorf

Résumé UVpro - 2011_1_075

Responsable scientifique : M. David Vernez

Organisme : Institut Universitaire Romand de Santé au Travail Département hygiène du travail - Lausanne

1. Titre

Projet complet

24 mois

Secteurs d'activités professionnels et exposition aux ultraviolets solaires

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif est d'évaluer les expositions professionnelles aux ultraviolets en fonction des modalités d'exposition. Cette évaluation prendra en compte les conditions d'exposition (dates, horaires, etc.), la sensibilité individuelle aux UVs, les photoprotecteurs employés, et les postures au travail. Une enquête en population générale nous permettra en premier lieu de déterminer les populations les plus à risques d'exposition UV professionnelles. A partir de cette enquête et d'observations de terrain, une modélisation fine des expositions prenant en compte les postures et les photoprotecteurs sera utilisée pour caractériser des métiers les plus exposés. L'approche proposée permettra notamment de quantifier l'impact des conditions d'exposition sur la distribution anatomique et temporelle de l'exposition. Ce travail fournira des indicateurs de risques de cancers cutanés pour les différents métiers associés à des expositions UV professionnelles et permettra d'élaborer des recommandations ciblées.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'exposition professionnelle aux UV est associée à un risque accru de cancers cutanés, notamment les cancers basocellulaires et spinocellulaires. En France, l'incidence des cancers non-mélanomiques est estimée à 50'000 – 100'000 cas/ans. L'exposition solaire est maintenant mise en avant comme un risque professionnel pris en charge par l'assurance maladie, mais aucune étude n'a évalué jusqu'à présent l'exposition professionnelle aux UV en France.

Ce projet implique des équipes complémentaires mettant conjointement en œuvre l'expertise de mesure de la distribution anatomique des UV solaires, de conduite d'études sur l'exposition professionnelle, de l'épidémiologie des cancers cutanés. Les données recueillies devraient amener des éléments en vue de la construction d'une matrice emploi-exposition.

Argumentation du choix des questions

Notre projet répond pleinement à la question RNIO.1. Ce projet permettra de définir les emplois et postures au travail les plus à risque de cancers cutanés liés à des expositions professionnelles aux UV.

Description des méthodes mises en œuvre

1. Elaboration d'un questionnaire. Ce questionnaire sera élaboré à partir de questionnaires déjà existant et validés pour l'étude de l'exposition aux UV.

2. Enquête en population générale en France pour constituer un cadastre emploi-exposition aux UVs (avec prise en compte des horaires et saisons d'exposition). Prise en compte des facteurs d'hôtes connus pour les cancers cutanés (sensibilité au soleil, antécédents personnels,...). Prise en compte des photoprotecteurs utilisés (horaires d'exposition, port de vêtements, port de crème solaire,...).

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

3. Observations sur le terrain de postures type (cadastre postural) pour les emplois présentant les conditions les plus défavorables. Des mesures d'exposition par dosimétrie seront réalisées conjointement à ces observations.

4. Utilisation du modèle SimUVEx développé à l'IST de Lausanne pour estimer les doses anatomiques reçues pour les différents emplois/postures type. Les simulations seront réalisées avec les données d'irradiance au sol de MeteoSuisse (données distinctes d'irradiance directe, diffuse et réfléchiée). Le couplage du modèle avec des données d'irradiance pour la France (projet européen Eurosun) sera par ailleurs investigué.

5. Analyse des données de simulation et des résultats du questionnaire par un post-doctorant ayant une compétence d'hygiéniste du travail, ciblage des populations les plus à risque.

* Calendrier :

Première année : enquête en population ; détermination de postures type pour les métiers les plus exposés, acquisition des données d'irradiance au sol

Deuxième année : modélisation des expositions UV professionnelles ; analyse des données, détermination des populations à risque

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Institut Universitaire Romand de Santé au Travail Département hygiène du travail Lausanne

Responsable de l'équipe : M. David Vernez

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. David Vernez

Equipe 2 : International Prevention Research Institute International Prevention Research Institute - Lyon

Responsable de l'équipe : M. Mathieu Boniol

Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Equipe 3 : INSERM Unité 1052 Centre Léon Bérard - Lyon

Responsable de l'équipe : M. Jean-François Doré

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jean-François Doré

Equipe 4 : Institut universitaire de médecine sociale et préventive unité d'épidémiologie du cancer - Epalinges

Responsable de l'équipe : M. Jean-Luc Bulliard

Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Résumé ETiNMTox - 2011_1_082

Responsable scientifique : M. Jean-Paul Morin

Organisme : INSERM INSERM U644 - Faculté de Médecine Pharmacie ROUEN - ROUEN Cedex

1. Titre

Projet complet

24 mois

Evaluation de l'exposition au Dioxide de Titane Nanoparticulaire et Métrologie Toxicologique

2. Résumé

Objectif détaillé

1: Evaluation de l'exposition de travailleurs manipulant de l'oxyde de titane nanoparticulaire (nombre et taille et concentration massique) en espace intérieur. 2: Génération contrôlée de nanoaérosols aux caractéristiques physiques représentatives de l'exposition professionnelle déterminées ci-dessus. 3: Métrologie toxicologique comparative des nanoaérosols en flux continu sur cultures organotypiques de tissu pulmonaire et sur lignée cellulaire BEES2B à l'interface air/liquide en tant qu'outil de criblage toxicologique de nanoaérosols manufacturés.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité de ce projet réside dans les points suivants : L'évaluation de l'exposition réelle aux nanoaérosols de TiO₂ par la modélisation de la pratique industrielle de leur manipulation dans un local instrumenté. Cette phase est le prérequis nécessaire à la pertinence des étapes suivantes de ce projet et n'a été à ce jour que peu étudiée à des fins de standardisation expérimentales. Les savoir-faire conjoints et complémentaires (physiciens /biologistes) des deux membres de ce consortium qui collaborent dans le domaine de la métrologie, de la production contrôlée et de la toxicologie des aérosols de combustion, et manufacturés (nanotubes de carbone, oxyde de cérium) représentent un atout original au plan national garantissant le succès du programme envisagé. La poursuite du développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animales pour les études de toxicologie pulmonaire des nanoaérosols correspond non seulement à un besoin exprimé au sein de cet appel d'offre mais aussi à une démarche souhaitée par l'OCDE qui en a fait l'une des priorités de ses sous groupes 3 et 7 en ce qui concerne la toxicologie des nanoaérosols et la modélisation de la toxicologie par inhalation. Les modèles développés et utilisés dans ce projet seront d'un apport très significatif pour le criblage toxicologique des nanoaérosols manufacturés, et de ce fait contribueront à renforcer la lisibilité des actions menées à l'échelle nationale et internationale par l'Anses vis à vis de l'OCDE en vue de l'élaboration de recommandations pour la réalisation d'études modélisant la toxicité par inhalation des nanoaérosols.

Argumentation du choix des questions

Nano2 /Evaluation de l'exposition humaine aux nanoparticules manufacturées. La manipulation de dioxyde de titane nanoparticulaire sera réalisée dans un local modèle de 12 m³ instrumenté pour la métrologie particulaire (SMPS, ELPI, TEOM, PCS2000) afin de couvrir la distribution de taille 10nm-10µm susceptible d'être rencontrée lors de la manipulation et de l'ouverture de sacs de TiO₂. Nano1 et Air4: Toxicologie liée à la fabrication ou à l'usage des nanoparticules, nanoproduits et des nanomatériaux en tant qu'aérosols d'origine anthropique reflétant des situations réelles d'exposition. Le risque attendu étant essentiellement lié à l'aspect nanofractionné du TiO₂, il est fondamental d'exposer les

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

cibles biologiques cultures organotypiques de tissu pulmonaire de rat et cellules pulmonaires humaines (BEAS2B) à des flux continus d'aérosols nanofractionnés à l'interface air/liquide afin de modéliser la toxicologie pulmonaire par inhalation

Description des méthodes mises en œuvre

Phase 1: Préparation et instrumentation du local modèle, mise au point d'un protocole de dispersion représentatif de la manipulation de TiO₂ en conditions industrielles : ce protocole inclura une répétition de phases d'ouverture de sac et de transvasement de contenu. Phase 2 : Caractérisation des nanoaérosols produits, en nombre, en taille et en masse à l'aide de matériels complémentaires permettant une métrologie fine sur la gamme de taille 10nm-10µm (fraction particulaire inhalable). Phase 3 : Génération contrôlée de nanoaérosol de TiO₂ pour les études toxicologiques. Deux méthodes génériques seront utilisées et comparées pour leur capacités à produire l'aérosol modèle : la technique de spray drying et la remise en suspension par RBG 1000 associée à une séparation cyclonique de façon à contrôler le seuil de coupure haut de l'aérosol généré.

Phase 4 : Métrologie toxicologique : Deux modèles complémentaires en termes d'informations produites seront utilisés : le modèle de cultures organotypiques de tissu pulmonaire de rat qui permet de conserver l'architecture et la complexité cellulaire du tissu pulmonaire, et une lignée de cellules pulmonaires d'origine humaine (BEAS2B) en exposition directe aux aérosols à l'interface air/liquide. Les paramètres étudiés seront : la viabilité cellulaire par la mesure de l'ATP et de la respiration (Consommation d'O₂), la réponse anti-oxydante par la mesure du ratio GSH/GSSG et des activités de la superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, la toxicité mitochondriale par la mesure de la respiration mitochondriale, de l'activité de l'aconitase et de la production d'espèces réactives de l'oxygène par résonance paramagnétique électronique. La phase initiale de la réaction inflammatoire sera évaluée par la mesure de la production de TNFalpha.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INSERM U644 22 bld Gambetta - Rouen cedex

Responsable de l'équipe : Mme Christelle Monteil

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jean-Paul Morin

Equipe 2 : CERTAM 1 Rue Joseph Fourier - Saint Etienne du Rouvray

Responsable de l'équipe : M. David Preterre

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Frederic Dionnet

Résumé RETINALED - 2011_1_083

Responsable scientifique : Mme Alicia Torriglia

Organisme : INSERM 15, rue de l'école de médecine - Paris

1. Titre

Projet complet

36 mois

Risques pour la vision de l'utilisation domestique de diodes électroluminescentes

2. Résumé

Objectif détaillé

Notre but est d'établir l'innocuité ou dangerosité de la lumière émise par les diodes électroluminescentes (LEDs) sur la rétine. Nous cherchons à définir des seuils de tolérance, par une évaluation des stress photochimiques subis par la rétine non pas suite à une illumination aiguë (qui est la base du système normatif actuel) mais sur des expositions cumulées. Ceci à fin apporter des arguments scientifiques pour bâtir une réglementation adaptée au développement de systèmes d'éclairage innovants favorables à l'environnement et sûrs pour la population.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Nous étudierons les lésions rétinienne induites par la lumière provenant de LEDs. L'utilisation de longueurs d'ondes et d'intensité différentes ainsi que d'animaux albinos et pigmentés, normaux ou atteints d'une dégénérescence rétinienne nous permettra d'établir les conditions de sécurité de ces équipements. Nous fournirons aussi des informations sur les effets cumulatifs de ces expositions. La norme actuelle fixe la limite de toxicité à apparition de lésions rétinienne macroscopiquement observables. Or, les lésions photochimiques peuvent ne pas s'observer à l'œil nu.

Argumentation du choix des questions

La directive européenne EuP 2005/32 et la convention qui a fait suite au Grenelle ont programmé le retrait de la vente des ampoules incandescentes et la promotion des lampes « basse consommation ». Actuellement les tubes fluorescents commencent à être supplantés par des LEDs de haute puissance. Ces sources de lumière monochromatiques produisent une lumière blanche par le couplage d'une LED bleue à un phosphore jaune. Ainsi, les LEDs « blanches » sont très riches en longueurs d'onde courtes (bleues) dont la toxicité rétinienne est reconnue depuis de nombreuses années. Les caractéristiques spectrales des LED blanches, leur forte luminance et le caractère ponctuel de la source ont conduit l'ANSES à émettre un avis réservé quant à leur innocuité pour la vision. Le travail de l'ANSES a mis en évidence le manque de données expérimentales permettant de modifier les normes actuelles, non adaptées à ce type d'éclairage.

Description des méthodes mises en œuvre

Nous déterminerons les seuils d'innocuité sur la rétine de la lumière émise par les LEDs blanches trouvées dans le commerce et comportant différents spectres d'émission. Les effets d'expositions répétées et cumulatives seront recherchés. L'étude sera faite sur des animaux sains ou porteurs de pathologies rétinienne afin d'évaluer l'effet de cette lumière sur une rétine déjà malade.

1. Les systèmes d'éclairage à LEDs (1^e année): Nous sélectionnerons des LED blanches de luminance et

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

spectre variés présentant des niveaux de risque différents selon la norme EN 62471. Nous évaluerons dans un premier temps des seuils limites d'exposition continus sur des animaux normaux et atteints de différentes pathologies: rétinopathie diabétique (rats Goto kakizaki,), modèles de dystrophie rétinienne héréditaires (rats RCS et P23H) ou d'angiogenèse induite par laser (modèle d'angiogenèse choroïdienne de la DMLA) Nous confronterons ces données aux limites d'exposition induisant des lésions photochimiques sub cliniques).

2. Évaluation des effets d'expositions répétées (2e et 3e années): Nous évaluerons les effets d'expositions cumulées à des luminances sub cliniques mesurées précédemment, pendant 3 à 12 mois. Les conditions d'illumination seront calculées afin de produire un éclairage rétinien bien caractérisé. Nous analyserons les signes de stress oxydatifs, la mort cellulaire, et la capacité des animaux à résister à un stress aigu surajouté.

3. Analyse fonctionnelle et structurale et moléculaire de la rétine (pendant les trois années): Les effets fonctionnels d'exposition aux LEDs seront évalués par électrorétinographie et test optocinétique. Après sacrifice des animaux nous évaluerons l'état de la rétine à l'aide de techniques morphologiques (histologie en résine, comptage des cellules des différentes couches neurales, microscopie électronique). Des coupes à congélation nous permettront d'évaluer, à l'aide de double marquages les cellules qui sont le plus affectées. Nous utiliserons de marqueurs spécifiques des différents types cellulaires en conjonction avec des marqueurs de stress oxydatif (8-hydroxyguanine, 4-hydroxy-2-nonenal etc). Les effets toxiques de ce stress oxydatif seront évalués par l'activation des voies cellulaires de la mort. Des marqueurs classiques de l'apoptose tels que la technique TUNEL, l'activation de la caspase 3 ou la libération de cytochrome c seront utilisés. Nous rechercherons également des formes alternatives de la mort cellulaire, en particulier l'activation des voies indépendantes des caspases : libération de AIF et endonuclease G à partir de la mitochondrie, activation de la voie de la LEI/L-DNase II.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INSERM 15, rue de l'école de médecine - Paris

Responsable de l'équipe : Mme Alicia Torriglia

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Francine Behar-Cohen

Membres

Mlle Imene Jaadane ,

Mme Elisabeth Martin ,

Mme Patricia Crisanti Lassiaz ,

M. Laurent Jonet ,

stagiaire ,

Mme Alicia Torriglia ,

Equipe 2 : CSTB 24 Rue Joseph fourier - Saint Martin d'Hères

Responsable de l'équipe : M. Christophe Martinsons

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Hervé Charrue

Equipe 3 : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort 7 avenue du Général de Gaulle - Maisons-Alfort

Responsable de l'équipe : Mlle Sabine Chahory

Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Résumé AirFusTox - 2011_1_087

Responsable scientifique : Mme Hélène Niculita-Hirzel

Organisme : Institut Universitaire de Santé au Travail Rue du Bugnon 21 - Lausanne

1. Titre

Projet complet

36 mois

Évaluation des risques d'exposition aérienne aux micro-organismes dans la filière céréales. Focus sur les champignons toxiques les plus fréquents dans l'hémisphère Nord : *Fusarium* spp.

2. Résumé

Objectif détaillé

L'agriculture est considérée comme une des professions les plus à risque de problèmes respiratoires aigus ou chroniques. Malgré cette évidence, l'étiologie de ces pathologies professionnelles est peu connue, et ceci même dans les filières dominantes en France telle que la filière céréales. Les céréales tout au long de leurs croissances et de leurs stockages sont soumises à des attaques d'espèces fongiques. Certaines d'entre elles synthétisent des toxines sérieuses pour la santé humaine lorsqu'elles sont ingérées. Autant le risque alimentaire est maintenant parfaitement caractérisé avec l'élaboration de normes européennes, autant le risque d'inhalation de telles molécules demeure peu documenté. Le premier objectif de ce projet vise à caractériser l'exposition des travailleurs aux composés organiques de la poussière de blé, la céréale la plus produite en Europe (IST, Lausanne, Dr. H. Niculita-Hirzel). Cette action passe par une meilleure caractérisation des métabolites présents dans la source des poussières, c'est-à-dire les grains de blé. Les efforts se focaliseront sur la détermination des métabolites produits par les deux principaux agents de la fusariose du blé : *F. graminearum* et *F. culmorum* (UMR 1331 INRA-INP-UPS Toxalim, Toulouse, Dr. Olivier Puel). Le deuxième objectif est d'évaluer la cytotoxicité de ces mélanges de composants organiques sur l'épithélium des voies respiratoires de l'homme et des monocytes humains (IST, Lausanne, Dr. H. Niculita-Hirzel). Le troisième objectif est de déterminer quels composés biologiques spécifiques des poussières de blé isolées au cours de l'enquête microbiologique, déclenchent une réponse immunitaire chez les travailleurs (Laboratoire Chrono-environnement UMR/CNRS 6249 Université de Franche-Comté Besançon ; Dr G. Reboux)

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité du projet est de caractériser l'exposition des travailleurs à des mélanges de composants organiques et de déterminer leur cytotoxicité et/ou allergénicité par voie inhalable. Très peu d'études ont exploré cette voie et la plupart d'entre eux se sont limités à l'étude d'un seul composant organique. Le caractère novateur de ce projet est de s'intéresser tout particulièrement aux risques d'exposition à *Fusarium* sp., principales espèces pathogènes du blé et productrices de mycotoxines pour lesquelles rien n'est connu si on appréhende les voies aériennes supérieures comme porte d'entrée.

Argumentation du choix des questions

Ce projet permettra de documenter l'exposition réelle des travailleurs aux bioaérosols dégagés lors de la manipulation du blé, ainsi qu'à évaluer les effets sur la santé d'une exposition chronique aux composants organiques présents dans ces bioaérosols en déterminant leur potentiel cytotoxique et allergique. Par ailleurs, de part le « design » expérimental des études de cytotoxicité sur l'épithélium respiratoire ou les monocytes primaires humaines, ce projet va permettre de développer un modèle in vitro d'évaluation des

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

effets d'une exposition multiple à des composés organiques qui mettra en évidence si une interaction de type agoniste ou antagoniste existe entre eux. De plus, comme certains des composés organiques choisis dans ce projet ont été classés comme cancérigènes après ingestion chronique, l'étude de leur effets à faible dose sur l'épithélium respiratoire humain permettra de déterminer s'ils sont susceptibles d'induire un cancer du poumon ou une autre pathologie pulmonaire seule ou en combinaison avec les autres composés organiques identifiés dans la poussière de blé.

Description des méthodes mises en œuvre

L'échantillonnage des bioaérosols dégagés par la manipulation du blé sera effectué dans les centres collecteurs des céréales du canton de Vaud en Suisse. La flore (champignons, bactéries) des poussières de blé ainsi que leurs métabolites (endotoxines, mycotoxines, nouvellement isolés des métabolites secondaires des *Fusarium* spp.) sera déterminé respectivement à l'aide des outils de biologie moléculaire (PCR quantitative, quantification spécifique des espèces) et des outils chimiques (GC-MS, LC-MS / MS). La cytotoxicité de ces échantillons de poussière de céréales sera testée sur des monocytes humains et cellules épithéliales respiratoires humaines. Les allergènes liés au travail seront identifiés dans le sérum des céréaliers suisses par les IgG et immunologique des IgE. Leur spécificité aux ouvriers de la manutention du grain sera validée par le titrage des IgG et IgE dans le sérum d'une population contrôlée, non exposée lors de son travail à ces composés organiques.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Institut Universitaire de Santé au Travail Rue du Bugnon 21 - Lausanne

Responsable de l'équipe : Mme Hélène Niculita-Hirzel

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Anne Oppliger

Equipe 2 : INRA UMR 1331 Toxalim 180 chemin de Tournefeuille - Toulouse

Responsable de l'équipe : M. Olivier Puel

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Isabelle Oswald

Equipe 3 : CHU de Besançon Hôpital J. Minjoz - Besançon

Responsable de l'équipe : M. Gabriel Reboux

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Laurence Millon

Résumé HSEMsensi - 2011_1_095

Responsable scientifique : M. Pierre Celsis

Organisme : Inserm UMRS 825 Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques - TOULOUSE Cedex

1. Titre

Projet complet

24 mois

Etude du système sensitif de sujets se plaignant d'hypersensibilité électromagnétique

2. Résumé

Objectif détaillé

Explorer la sensibilité de 30 sujets se plaignant d'hypersensibilité électromagnétique (sujets HS-EM) depuis la périphérie (électrosensibilité) jusqu'aux centres de la perception (thalamus, cortex cérébral) et ceci en comparaison avec 30 sujets se plaignant d'intolérance aux odeurs chimiques (sujets HS-OC) et 30 témoins non HS-EM, non HS-OC (sujets normaux).

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

1°) Certains aspects de la sensibilité des sujets HS-EM ont été explorés isolément (seuil de perception cutanée de l'électricité par Schröttner et al, 2007 - réponse des cortex sensitifs à diverses stimulations périphériques par Landgrebe et al, 2008). Nous proposons ici une exploration conjointe et plus approfondie de ces deux types de sensibilités.

2°) L'épaisseur corticale et de la taille du thalamus n'ont jamais été mesurées chez des sujets HS.

3°) En 2004, l'OMS a proposé de remplacer le terme d'hypersensibilité électromagnétique par celui d'intolérance environnementale idiopathique (IEI) attribuée aux champs électromagnétiques (IEI -EMF), en référence au remplacement, en 1996, du terme de sensibilité chimique multiple par celui IEI. Or, il n'y a pas eu de comparaison, tant clinique que physiopathologique, entre ces deux conditions pourtant réunies sous un même « descripteur ».

Argumentation du choix des questions

Première question, les sujets HS-EM ont-ils un dysfonctionnement de leur système sensitif, dans le sens d'une hypersensibilité générale, comme le suggère des travaux antérieurs (Schröttner et al, 2007, pour l'électrosensibilité cutanée; Landgrebe et al, 2008, pour les aires corticales de la sensibilité) ? Nous nous proposons de reproduire ces résultats avec des méthodes plus simples, mieux codifiées et, si la réponse à la question est positive, utilisables en clinique.

Deuxième question, les sujets HS-EM et HS-OC présentent-ils une symptomatologie identique et une même hypersensibilité générale ? La réponse à cette question exige une étude comparative.

Description des méthodes mises en œuvre

La partie clinique de l'étude sera réalisée selon les modalités prévues par le PHRC « Evaluation d'une prise en charge thérapeutique spécialisée des patients atteints du syndrome d'intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques (IEI CEM) », sauf pour les sujets HS-OC qui auront un questionnaire QEESI et un questionnaire complémentaire.

L'exploration des sensibilités cutanées sera réalisée à l'aide d'un NEUROMETER CPT/C. Cet appareil, commercialisé depuis 1986 et largement utilisé, permet de déterminer, de manière automatique et en

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

double aveugle, le seuil de perception du courant électrique pour trois fréquences correspondant aux trois types de fibres nerveuses contenues dans les nerfs sensitifs, ainsi que le seuil de perception douloureuse. Il a été étalonné pour de nombreuses positions. Il permet donc une exploration plus complète et plus fiable que le prototype utilisé par Schröttner et al.

La mesure de l'épaisseur corticale et de la taille du thalamus sera réalisée, à partir d'image IRM (1,5 ou 3T), en contraste T1 et acquise en 3D, à l'aide d'un logiciel développé par l'UMR INSERM 825 (cf. référence 2 ci-dessous). L'épaisseur corticale a fait l'objet de nombreuses études depuis une dizaine d'années et ces dernières ont donné des résultats sensibles (au 1/10 mm) et reproductibles. L'originalité de la méthode développée par l'UMR INSERM 825 est sa rapidité, 20 min pour un traitement complet de tout le cortex et des noyaux gris. Une attention plus particulière peut être accordée à des régions spécialement sélectionnées. Cette méthode, qui a été appliquée à de multiples situations pathologiques, a l'avantage sur la méthode d'activation en IRM fonctionnelle (Landgrebe et al, 2008), d'être accessible à la plupart des centres de radiologie équipés d'IRM.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INSERM U.825 -Service de Neurologie - CHU PURPAN - 31059 Toulouse Cedex - L'Union

Responsable de l'équipe : M. Jean-Pierre Marc-Vergnes
Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Pierre Celsis

Equipe 2 : Service de Pathologie Professionnelle, COCHIN-APHP 27 rue du faubourg Saint Jacques - PARIS

Responsable de l'équipe : Mme Lynda Bensefa-Colas
Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Dominique Choudat

Equipe 3 : Faculté de médecine Service de médecine et santé au travail - Nantes

Responsable de l'équipe : Mme Dominique Dupas
Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Equipe 4 : CHU-Inserm CIC, CHU purpan 1place du Dr Baylac - toulouse cedex

Responsable de l'équipe : Mme Claire Thalamas
Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Equipe 5 : INERIS Parc ALATA BP2 - Verneuil-en-Halatte

Responsable de l'équipe : M. René De Seze
Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Résumé NANOVHYP - 2011_1_096

Responsable scientifique : Mme Joelle Cohen-Tannoudji

Organisme : Université Paris 7. CNRS EAC 4413 Bât Buffon, 4^e étage 4, rue MA Lagroua Weill-Hallé - Paris cedex 13

1. Titre

Projet complet

36 mois

Nanoparticules et Fonction de Reproduction : impact des nanoparticules de noir de carbone sur les fonctions endocrines ovariennes et gonadotropes hypophysaires

2. Résumé

Objectif détaillé

La production industrielle et l'utilisation des nanoparticules ont augmenté de façon considérable au cours de ces dernières années. Des expositions à des particules ultrafines de noir de carbone (CB NP) ont été associées à un risque cancérigène. Le risque professionnel est particulièrement accru pour certains métiers soumis à une exposition élevée à ces particules (AFSSET, 2010). Des facteurs environnementaux ont été incriminés dans la baisse de la fertilité humaine, sujet de forte préoccupation sociétale dans les pays industrialisés. Les études entreprises depuis une vingtaine d'années ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes par lesquels des xénobiotiques interfèrent avec la fonction de reproduction, notamment en démontrant leur rôle de perturbateur endocrinien. Paradoxalement, les effets reprotoxiques des CB NP sont encore très mal connus. Les rares études chez le mâle rapportent une baisse de la production spermatique testiculaire et l'impact des CB NP sur l'endocrinologie hypophysaire et ovarienne n'a jamais été évalué. Les données récentes montrant que les CB NP peuvent interagir directement avec des protéines cellulaires et modifier l'activité catalytique d'enzymes suggèrent pourtant qu'ils pourraient interférer avec des déterminants moléculaires de la régulation endocrine. Notre objectif est de réunir nos compétences dans le domaine de l'endocrinologie de la reproduction et dans celui de la toxicologie, dans son versant moléculaire, cellulaire ou de modélisation, pour analyser l'impact des nanoparticules de type CB sur les fonctions gonadotropes hypophysaires et ovariennes. Les effets des CB NP seront analysés de façon intégrée, depuis des approches sur modèles cellulaires jusqu'à l'évaluation de leurs effets reprotoxiques potentiels chez l'animal. L'impact des CB NP sera recherché en mesurant l'activité et l'expression d'acteurs majeurs des fonctions gonadotropes et ovariennes ainsi qu'en développant des approches transcriptomiques. La modélisation de l'interaction des CB NP avec les cibles identifiées permettra de mieux caractériser leur mécanisme d'action.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Alors que les nanoparticules semblent exercer des effets toxiques de natures diverses et sur de nombreux organes, ce projet sera la première étude évaluant la toxicité des CB NP sur les fonctions endocrines ovariennes et hypophysaires. La démarche intégrée sur laquelle repose le projet permettra une évaluation précise des effets des CB NP sur la fonction reproductive et la caractérisation de leurs mécanismes d'action.

Argumentation du choix des questions

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

1-Conséquences d'une exposition aux CB NP sur les fonctions endocrines hypophysaires et ovariennes. Pour appréhender de façon globale et objective l'impact des CB NP sur la fonction endocrine reproductive, il est essentiel d'analyser aussi leur impact chez la femelle. Il nous semble de plus indispensable d'étudier l'hypophyse gonadotrope qui coordonne le fonctionnement des gonades des deux sexes.

2-Identification des cibles moléculaires des CB NP. Que les CB NP puissent se lier avec une enzyme (Arylamine N-acetyltransférase) et l'inactiver vient d'être très récemment mis en évidence par le partenaire 2. Notre hypothèse est que les CB NP pourraient perturber l'activité endocrine cellulaire, soit en modifiant l'expression de protéines clés de la stéroïdogénèse, comme déjà illustré pour différentes nanoparticules, soit en modifiant leur activité enzymatique.

3- Modélisation des interactions entre protéines et CB NP. La modélisation moléculaire des interactions entre les CB NP et leurs protéines cibles nous permettra de prédire les mécanismes d'action sous-jacents et d'obtenir des indications sur les déterminants physiques et chimiques gouvernant la toxicité des nanoparticules.

Description des méthodes mises en œuvre

Question 1 (18 mois). Les effets des CB NP (FW2, 13 nm) seront étudiés :

- In vitro, sur plusieurs modèles (part. 1): hémi-hypophyses et ovaires de rat en cultures organotypiques, lignées cellulaires gonadotrope (LBT2) et de granulosa ovarienne (KGN), en mesurant la production d'hormones gonadotropes et de stéroïdes sexuels.- In vivo, chez le rat, par instillation nasale et intratrachéale (part. 3). Seront testées des gammes de concentrations de particules de CB dont le degré d'agrégation et la pénétrance cellulaire ont été étudiés par le part. 2.

Question 2 (12 mois). Les effets des CB NP sur l'expression de gènes seront évalués par analyse transcriptomique et RT-PCR quantitative. Les interactions CB NP-protéines seront quantifiées par microcalorimétrie et leurs effets sur l'activité catalytique enzymatique mesurés par HPLC.

Question 3 (6 mois). Les interactions entre CB NP et cibles identifiées seront modélisées en utilisant les simulations de dynamique moléculaire à différents niveaux de résolution (échelle atomique ou à gros grains). La thermodynamique des interactions sera caractérisée en utilisant des simulations hors équilibre de dynamique forcée (steered molecular dynamics) ou d'échantillonnage biaisé (umbrella sampling).

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université Paris 7. CNRS EAC 4413 Bât Buffon, 4^e étage 4, rue MA Lagroua Weill-Hallé - Paris cedex 13

Responsable de l'équipe : Mme Joelle Cohen-Tannoudji

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Joelle Cohen-Tannoudji

Equipe 2 : Université Paris Diderot Unite de Biologie Fonctionnelle et Adaptative (BFA) CNRS EAC4413 - Paris

Responsable de l'équipe : M. Jean-Marie Dupret

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jean-Marie Dupret

Equipe 3 : Inserm U955 Faculté de Médecine de Créteil, 8 rue du général Sarrail - Créteil

Responsable de l'équipe : M. Jorge Boczkowski

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jorge Boczkowski

Equipe 4 : Université Paris-Diderot UMR-S665, DSIMB,INTS, 6 rue Alexandre Cabanel - PARIS

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

Responsable de l'équipe : Mme Catherine Etchebest

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Catherine Etchebest

Résumé TeM(i)S -ESP - 2011_1_107

Responsable scientifique : M. Alexis Descatha

Organisme : UVSQ UVSQ-Inserm UMRS1018, Unité de pathologie professionnelle - Garches

1. Titre

Projet complet

36 mois

Etude des liens entre Troubles Musculo-Squelettiques, Environnement Social et Professionnel : Comment intégrer les inégalités sociales, la pénibilité physique au travail dans des modèles de risque d'effet sur la santé, en prenant les exemples des troubles musculo-squelettiques du coude et des genoux ?

2. Résumé

Objectif détaillé

Alors que les troubles musculo-squelettiques sont devenus l'une des questions les plus préoccupantes en santé travail (Plan santé travail 1 et 2), et que les questions de pénibilité physique sont au centre des débats sociaux, il n'existe que peu de données permettant de prendre en compte conjointement les dimensions sociales et professionnelles des TMS.

L'objectif proposé est de d'analyser par des approches épidémiologiques en population s'appuyant sur des données d'enquêtes déjà disponibles, certaines pathologies, considérées comme traceuses d'éléments de pénibilité physique (pathologies de coude et de genou), afin :

- d'analyser les effets de facteurs de risque professionnels directs (expositions biomécaniques) et indirects (caractéristiques de l'entreprise et de l'environnement de travail) sur le risque de certains TMS ;
- d'évaluer les conséquences sociales et professionnelles de ces problèmes.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Permettre l'analyse simultanée des expositions individuelles et des déterminants collectifs (échelle de l'entreprise ou d'un service) des TMS, ainsi qu'une évaluation de leurs conséquences sociales et professionnelles, et de la contribution des expositions biomécaniques aux inégalités sociales de santé. Le caractère novateur sur le plan des méthodes provient d'une approche comparative appuyée sur de larges jeux de données issus d'études prospectives sur les risques biomécaniques, prenant en compte simultanément des données individuelles et collectives, par des méthodes d'analyse multi-niveaux.

Argumentation du choix des questions

Ces questions sont actuellement au centre du débat social en France. L'étude proposée s'inscrit dans le contexte des interrelations entre déterminants et conséquences d'un risque sanitaire, la société et le travail. Une meilleure compréhension de ces déterminants et des conséquences sociales et professionnelles de certains TMS peut avoir des retombées en terme de santé publique par la compréhension des mécanismes et la définition de mesures de la pénibilité physique opérationnelles pour les politiques, notamment en précisant la contribution de la pénibilité physique au travail aux inégalités sociales en lien avec les facteurs de l'environnement professionnel.

Description des méthodes mises en œuvre

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

Il s'agit de d'utiliser des données épidémiologiques en population au travail provenant d'études prospectives déjà mises en œuvre : volet « Entreprises » du programme de surveillance des TMS en Pays de la Loire (spécifiquement sur les pathologies de coude et de genou), données de la cohorte Gazel et du pilote de la cohorte Constances. Les données recueillies dans ces enquêtes comportent une caractérisation détaillée des principaux TMS et des expositions biomécaniques, ainsi que de nombreuses variables personnelles, familiales, sociales et professionnelles. La comparaison de données de plusieurs études permettra de tester la robustesse des résultats. Les analyses statistiques nécessitent une compétence particulière notamment en terme de méthodes multi-niveaux et de prise en compte des interactions entre facteurs sociaux et facteurs professionnels. Les données sont rendues disponibles grâce à une convention sans financement entre l'Institut de Veille Sanitaire, le Laboratoire d'Epidémiologie et d'Ergonomie en Santé Travail d'Angers et notre unité.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : UVSQ UVSQ-Inserm UMRS1018, Unité de pathologie professionnelle - Garches

Responsable de l'équipe : M. Alexis Descatha

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme France Lert

Résumé AIRCHLAM - 2011_1_110

Responsable scientifique : Mme Karine Laroucau

Organisme : Anses - Laboratoire de Santé Animale de Maisons-Alfort 23, avenue du Général de Gaulle - Maisons-Alfort

1. Titre

Projet complet

24 mois

Analyse du risque et des expositions à *Chlamydomytila psittaci*, agent de l'ornithose-psittacose, en milieu professionnel, secteur avicole.

2. Résumé

Objectif détaillé

Les objectifs de ce projet visent 1/ à apprécier le niveau de contamination de l'air par *C. psittaci* aux différents postes de travail dédiés à l'élevage ou à l'abattage de canards 2/ à relier le niveau de contamination ambiante au niveau de portage de *C. psittaci* par les animaux présents lors des investigations 3/ à décrire les méthodes de protection individuelle et collective mises en place dans les différents postes de travail étudiés et à proposer, le cas échéant, la mise en place de méthodes de protection pertinentes en fonction du risque encouru.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

La psittacose, appelée aussi chez l'homme ornithose et chez l'animal chlamydie aviaire, est une zoonose due à *Chlamydomytila psittaci*. L'homme se contamine le plus souvent par inhalation de poussières ou d'aérosols infectieux issus des fientes contaminées. La maladie est le plus souvent bénigne mais elle peut être grave avec des pneumopathies atypiques sévères voire mortelles si un traitement antibiotique n'est pas rapidement mis en place. Si quasiment toutes les espèces aviaires sont susceptibles d'être infectées, les sources significatives de contamination pour l'homme sont, sur notre territoire, les psittacidés et, tout particulièrement en milieu professionnel, les canards. En particulier, des cas humains graves et parfois fatals ont été recensés à tous les stades de la production (élevage, couvoir, ramassage, gavage, abattage) alors que, chez le canard, l'infection est asymptomatique. Des mesures de prévention individuelles et collectives sont recommandées dans les lieux particulièrement à risque, cependant, des cas humains sont régulièrement rapportés. La thématique psittacose/chlamydie aviaire est un sujet sensible pour le milieu professionnel avicole. Les nombreux cas humains de psittacose recensés sont une préoccupation quotidienne pour les entreprises et groupements concernés par l'élevage de canards, notamment. Ce projet vise à apprécier le niveau de contamination de l'ambiance aux différents postes de travail de la filière canard afin d'identifier précisément les postes les plus à risque, à relier une contamination ambiante à un niveau d'excrétion chez l'animal, à apprécier la fréquence d'exposition à *C. psittaci* et à aider à la mise en place de mesures de protection efficaces et suffisantes, à défaut de pouvoir intervenir, pour le moment, sur le niveau d'excrétion des animaux.

Argumentation du choix des questions

L'homme se contamine le plus souvent par inhalation d'aérosols infectieux. L'analyse de l'air ambiant permettra d'apprécier le niveau d'exposition au quotidien des professionnels et de disposer d'information

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

précise quant aux postes de travail les plus exposés. Ces données sont manquantes pour l'ensemble de la filière même si des postes à risque ont d'ores et déjà été identifiés (accrochage, éviscération).

Description des méthodes mises en œuvre

Les investigations seront réalisées de façon suivie en couvoirs, en abattoirs ainsi qu'en bâtiments d'élevage et en salles de gavage. Les analyses et les suivis seront réalisés régulièrement sur une année pour prendre en compte l'effet saison. Le niveau de contamination de l'ambiance de travail sera déterminé par l'analyse d'échantillons d'air (collecteur Mas-100) aux différents postes de travail ou moments clés, en couvoir (chambre d'incubation, salle de mirage des œufs, salle d'éclosion, salle de sexage), bâtiment d'élevage (introduction, vaccination, paillage...), salle de gavage et en abattoir (quai de déchargement, zone d'accrochage, zone d'éviscération, zone de découpe, laverie, zone vestiaire, zone bureau...). Les œufs/animaux présents pendant les prélèvements d'air seront analysés. En couvoir, les coquilles d'œufs seront analysées, les œufs embryonnés morts et l'excrétion des canetons seront également étudiés. En élevage et en abattoir, l'excrétion cloacale des lots présents sera étudiée. Les aérosols générés lors du nettoyage de ces zones de travail seront également analysés. L'ensemble des prélèvements d'air et des prélèvements réalisés sur les œufs/canards seront analysés à l'aide d'une PCR en temps réel quantitative. Les prélèvements positifs seront systématiquement mis en culture. Les postes occupés ainsi que les protections utilisées par le personnel seront décrits. Tous les cas suspects de psittacose qui surviendraient dans les entreprises participant à cette étude feront l'objet d'une investigation en collaboration avec la Médecine du travail et le CNR des Chlamydia.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Anses - Laboratoire de Santé Animale de Maisons-Alfort 23, avenue du Général de Gaulle - Maisons-Alfort

Responsable de l'équipe : Mme Karine Laroucau

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Bruno Garin-Bastuji

Equipe 2 : Université Victor Segalen 146 rue Léo Saignat - Bordeaux

Responsable de l'équipe : Mme Bertille De Barbeyrac

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Cécile Bébéar

Résumé Asthm'Child - 2011_1_112

Responsable scientifique : M. Olivier Blanchard

Organisme : EHESP Avenue Professeur Léon-Bernard - Rennes

1. Titre

Projet complet

36 mois

Exposition cumulée aux polluants de l'environnement intérieur susceptibles d'induire des affections respiratoires chroniques de l'enfant

2. Résumé

Objectif détaillé

Les objectifs principaux du projet sont : 1) évaluer l'exposition cumulée à des polluants de l'environnement intérieur susceptibles d'induire des affections respiratoires chroniques de l'enfant ; 2) identifier les principales sources et déterminants de ces expositions dans les logements. ; 3) construire un modèle prédictif basé sur les niveaux de concentration des polluants et les caractéristiques des logements. Les facteurs de risque objets de ces travaux sont les agents inhalés dans l'environnement intérieur, irritants et allergisants, susceptibles d'accroître l'incidence d'affections respiratoires chroniques de l'enfant (asthme, bronchite à répétition et rhinite allergique). Les mesures seront réalisées sur un échantillon de logements sélectionnés en Bretagne et couplées avec un questionnaire détaillé des caractéristiques du logement et du mode de vie de l'enfant. Le but étant d'identifier les principaux déterminants des niveaux d'exposition des enfants de manière à construire un modèle prédictif de l'exposition.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité de ce projet tient à son intégration dans la cohorte Pelagie mise en place en Bretagne (Ille & Vilaine, Côtes d'Armor, Finistère) et qui inclut environ 3500 femmes (2002-2005). Elle porte également sur une meilleure connaissance de l'exposition cumulée (chimique et biologique) et la construction d'un modèle prédictif qui sera ensuite appliqué à l'ensemble de la cohorte à partir d'un questionnaire rétrospectif dans le cadre d'une future étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte.

Argumentation du choix des questions

Cette étude est en lien avec l'axe 1 « Caractérisation des dangers et estimation des expositions » de l'APR car elle vise à évaluer l'exposition cumulée aux polluants de l'environnement intérieur susceptibles d'induire des affections respiratoires chroniques de l'enfant. Par ailleurs, elle répond à la question AIRR.3 : « Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques à la pollution de l'air » en proposant un modèle prédictif des expositions de l'environnement intérieur.

Description des méthodes mises en œuvre

Les mesures seront effectuées sur un sous-échantillon de 150 logements sélectionnés par quota au sein de la cohorte Pelagie. La sélection s'attachera à disposer de logements contrastés en termes d'exposition aux THM à partir des données disponibles sur la qualité du réseau de distribution d'eau. Les THM dans l'air intérieur sont ainsi considérés comme les polluants « index » de ce projet.

L'enquête environnementale repose sur une campagne de prélèvements et de mesurage des THM, des aldéhydes (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine), des phtalates, et des contaminants biologiques

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

(moisissures et acariens), ainsi que du CO₂, indicateur global de confinement, de la température et de l'humidité relative. Un questionnaire sera couplé aux mesures et visera à recueillir de façon détaillée les données sur les caractéristiques physiques des divers lieux de vie de l'enfant depuis sa naissance, sur les pratiques des occupants de nature à influencer la présence des polluants (sources, ventilation) et sur les modes de vie de l'enfant. Ces données feront l'objet d'une analyse statistique visant à identifier les déterminants des expositions. Ainsi, un modèle prédictif des niveaux de concentration des polluants basé sur les caractéristiques des logements et des familles sera proposé. Ce modèle servira ainsi à alimenter, du point de vue de l'exposition, une étude cas-témoins nichée dans la cohorte Pelagie qui explorera l'association entre la présence à l'âge de 6-10 ans d'un asthme ou autre affection respiratoire chronique (nombre de cas attendus d'asthme, bronchite à répétition ou rhinite allergique de l'ordre de 70-80 et environ 3 témoins par cas) et l'exposition précoce à des polluants dans l'air intérieur (étude hors projet actuel). Ce modèle sera appliqué à l'ensemble des logements des enfants de l'étude cas-témoins à partir d'un questionnaire rétrospectif qui recueillera les données d'intérêt identifiées lors de la présente étude, et qui concernera les deux premières années de vie de l'enfant (fenêtre critique d'exposition).

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : EHESP Avenue Professeur Léon-Bernard - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Olivier Blanchard

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Denis Zmirou-Navier

Equipe 2 : INSERM & UPMC Faculté de Médecine Saint-Antoine - Paris

Responsable de l'équipe : Mme Isabella Annesi-Maesano

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Isabella Annesi-Maesano

Equipe 5 : INSERM U625 Campus de Beaulieu, Université Rennes I - Rennes cedex

Responsable de l'équipe : Mme Sylvaine Cordier

Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Résumé ORACLE - 2011_1_115

Responsable scientifique : M. Olivier Thomas

Organisme : EHESP Avenue Léon Bernard - Rennes

1. Titre

Projet complet

36 mois

Objectiver le risque lié à l'apparition de cyanobactéries et toxines dans les ressources en eau

2. Résumé

Objectif détaillé

Le projet ORACLE vise à améliorer la gestion du risque lié aux cyanobactéries et cyanotoxines dans les eaux dans un contexte de changement climatique. Comme le souligne le PNSE2 «une augmentation de la température de l'eau peut favoriser la prolifération d'algues libérant des toxines. Cela pourrait nécessiter un renforcement de la surveillance des phytoplanctons toxiques et des cyanobactéries dans les eaux de loisirs et dans les ressources utilisées pour l'alimentation en eau potable ». Son objectif principal est de mieux comprendre les conditions d'apparition des crises de cyanobactéries susceptibles de produire des toxines dans les ressources en eau (lacs, réservoirs...) afin de proposer un dispositif de surveillance et d'alerte adapté. Les objectifs spécifiques sont i) d'objectiver le rythme annuel de développement des cyanobactéries en testant l'hypothèse d'une apparition liée aux conditions climatiques et d'un développement lié aux conditions trophiques, à partir de l'analyse de chroniques, ii) de définir des situations de référence (hors crises) en fonction de l'environnement des milieux, iii) de proposer une procédure de monitoring basée sur des méthodes optiques (sonde à phycocyanine, capteur UV...), iv) de valider l'approche en conditions réelles.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Malgré un nombre relativement important d'études sur les cyanobactéries et leurs toxines, une interrogation subsiste sur les conditions d'apparitions des crises. Face aux divergences d'interprétation du rôle des nutriments, les études concernant les ressources en eau destinées à la consommation humaine se sont tournées vers l'identification des cyanotoxines et de leur sous produits. Or, l'existence de séries de données physico-chimiques et biologiques permet maintenant d'analyser des chroniques interannuelles (sur 10 ans). De plus le retour d'expérience sur l'usage de sondes à phycocyanine par exemple permet d'envisager une amélioration notable de leur efficacité, actuellement trop limitée pour un réel suivi d'alerte. Cette étude est tout à fait originale à notre connaissance car, reposant sur l'exploitation des données concernant le suivi de sites bretons très sujets aux crises à cyanobactéries, elle vise à développer une approche prédictive sur la base d'indices déterminés a priori, mieux adaptée que les routines appliquées aujourd'hui, qui relèvent de mesures a posteriori et ne peuvent que constater l'existence des crises.

Argumentation du choix des questions

Le projet ORACLE s'inscrit totalement dans l'Axe 1 de l'APR "Caractérisation des dangers et estimation des expositions", notamment i) Mesurer et modéliser le devenir dans l'environnement des agents dangereux (source, transfert, diffusion, réduction ou transformation, interaction avec le milieu ou d'autres pollutions) et ii) Développer des indicateurs sanitaires de qualité des milieux. Il répond également aux questions à la recherche Eaux 3 - Evaluation de l'efficacité des mesures de gestion sur la maîtrise du transfert des contaminants vers les ressources en eaux et Abio 1- Caractérisation du danger (techniques de détection,

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

indicateurs) liés à la présence d'agents biologiques pathogènes pour l'homme dans les eaux (potable, baignables, usées) – dans le sens où les cyanotoxines sont issues des cyanobactéries.

Les résultats obtenus permettront une avancée des connaissances sur :

- la définition des conditions "normales" des peuplements cyanobactériens : identifier des conditions de référence pour reconnaître l'apparition des situations de crise
- les seuils d'alerte : les usagers des baignades sont surtout des enfants et adolescents, or les seuils OMS ont été calculés sur la base d'un modèle adulte
- la distinction entre conditions trophiques (objet des politiques institutionnelles de gestion du milieu) et contexte climatique en cours d'évolution (espèces thermophiles, toxines associées)

Ces résultats conduiront à la définition d'un protocole adapté de monitoring et d'alerte.

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet se déroulera en 5 phases. 1-recollement de données physico-chimiques et biologiques sur un échantillon de sites de la région Bretagne. 2-exploitation statistiques des données et analyses de tendance : relations entre les paramètres de qualité et les conditions hydroclimatiques. 3- définition et mise au point du matériel d'alerte (adaptation d'instruments existants ou développement de nouveaux capteurs: fluorimétrie, UV...). 4-proposition d'un protocole de surveillance. 5-validation du protocole sur les sites de la première phase.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : EHESP Avenue Léon Bernard - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Olivier Thomas

Supérieur hiérarchique de l'équipe :

Equipe 2 : Limnologie SARL 16 rue Paul Langevin - RENNES

Responsable de l'équipe : M. Frédéric Pitois

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Frédéric Pitois

Résumé CanEM - 2011_1_124

Responsable scientifique : M. Jérôme Abadie

Organisme : Oniris Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique - Nantes

1. Titre

Etude de faisabilité

18 mois

Cancer, environnement et métabolomique : le modèle chien

2. Résumé

Objectif détaillé

Notre projet innovant a pour objectif d'utiliser le cancer spontané du chien comme modèle d'étude pour la santé publique dans la population générale, afin de :

- étudier l'impact de l'environnement sur l'incidence des cancers, par la recherche ciblée de contaminants chimiques à proximité de la tumeur,
- identifier des signatures métaboliques du développement tumoral et/ou de l'impact des contaminants de l'environnement

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Le cancer est en France la première cause de mortalité chez l'homme et chez les animaux de compagnie. Le chien partageant le même environnement que ses propriétaires, des causes communes pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence du cancer dans les deux espèces. Plusieurs études suggèrent que les cancers spontanés canins sont des modèles pertinents de tumeurs homologues humaines, avec des classifications phénotypiques, des mécanismes de cancérogénèse et des facteurs individuels de prédisposition (statut hormonal, obésité...) très comparables entre l'homme et le chien. Chez l'homme, la pertinence des analyses métabolomiques pour identifier des biomarqueurs périphériques et tissulaires du cancer a été récemment démontrée au moment du diagnostic. Cependant, le lien avec les contaminants de l'environnement n'a pas été établi et la cinétique d'apparition des biomarqueurs précoces reste difficilement accessible, en raison de la difficulté à générer des cohortes prospectives pendant la période présumée de précancer dans la population générale humaine.

Argumentation du choix des questions

Ce projet, qui correspond à une étude de faisabilité, porte sur deux types de cancers spontanés canins : les tumeurs mammaires et les lymphomes non-hodgkiniens, du fait de leurs analogies avec les cancers de l'homme et leurs liens suspectés avec l'environnement. Ce projet vise à prouver l'existence de biomarqueurs sanguins corrélés à une empreinte de l'environnement et à des perturbations métaboliques au moment du diagnostic du cancer, sur un modèle animal de cancer spontané, dans une perspective d'oncologie comparée. Si cette preuve de concept est obtenue, une étude cinétique sur une cohorte canine prospective (susceptible de développer différents types de cancer) serait initiée pour identifier des modifications de ces biomarqueurs en amont, idéalement pendant les 4 à 5 années précédant le pic d'incidence du cancer, soit près de la moitié de la vie du chien (correspondant à une période d'environ 40 ans chez l'homme).

Description des méthodes mises en œuvre

A partir de cas de cancers canins diagnostiqués à l'hôpital vétérinaire d'Oniris et de cas témoins (tumeurs bénignes ou maladies non interférentes), des prélèvements biologiques sont collectés (tissu tumoral primaire et/ou métastatique, tissu adipeux jouxtant la tumeur, tissu sain et dérivés sanguins). Après caractérisation des tumeurs, des groupes sont constitués selon le type, le stade et le grade tumoral, pondérés par divers critères épidémiocliniques (race, âge, sexe, poids, traitements éventuels...). Ces échantillons sont analysés par différents couplages chromatographie – spectrométrie de masse en tandem. La détection ciblée des contaminants est mesurée individuellement par GC-HRMS ou LC-MS/MS, tandis que la caractérisation des biomarqueurs d'exposition et/ou d'effet est réalisée selon l'approche métabolomique en comparant les pools de «cas» aux pools de «contrôles» par LC-ESI-HRMSn. Les différences d'abondance des biomarqueurs potentiels sont analysées statistiquement, puis leur intérêt biologique est étudié à partir de base de données structurales et de tests fonctionnels in vitro.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Oniris Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique - Nantes

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Abadie

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jérôme Abadie

Equipe 2 : ONIRIS La Chantrerie - Nantes

Responsable de l'équipe : M. Bruno Le Bizec

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Bruno Le Bizec

Résumé GABO - 2011_1_125

Responsable scientifique : M. Etienne Parizet

Organisme : LVA - INSA Lyon 25 bis, avenue Jean Capelle - Villeurbanne

1. Titre

Projet complet

24 mois

Gêne acoustique dans les bureaux ouverts

2. Résumé

Objectif détaillé

L'évaluation de la nuisance sonore pour les travailleurs s'exprime en général au moyen d'indicateurs tels que le niveau de bruit de fond, le niveau crête ou le niveau d'exposition. Dans des bureaux ouverts, les salariés sont généralement soumis à des niveaux inférieurs aux limites réglementaires ou recommandées. Cependant, ils expriment souvent une gêne due au bruit, liée en partie au fait que le bruit est composé de nombreuses conversations. Dans la plupart des cas, cette gêne n'est pas suffisante pour empêcher le salarié d'assurer son travail. Mais elle se traduit par un stress et une fatigue supplémentaires, entraînant, sur le long terme, une dégradation de la santé de la personne. L'objectif de l'étude sera de :

- identifier l'effet de conversations multiples sur la gêne;
- proposer des indicateurs d'exposition tenant compte de cette spécificité du bruit de fond.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

D'après un récent sondage, la moitié des personnels d'un bureau ouvert se disent gênés par le bruit. Mais les indicateurs d'exposition actuels ne peuvent décrire cet effet : ils sont destinés à détecter des niveaux d'exposition bien supérieurs, pouvant entraîner des risques pour l'audition du salarié. Dans un bureau ouvert, les niveaux sont bien moindres. On s'intéressera donc ici aux effets extra-auditifs du bruit : gêne, fatigue, stress, incidence sur le sommeil. Les indicateurs habituels oublient complètement le contenu du bruit : seul les niveaux sont pris en compte. Dans ce projet, nous proposons de développer des indicateurs détectant la présence de parole dans le bruit de fond et tenant compte de cette information pour évaluer un niveau d'exposition.

Argumentation du choix des questions

1) Un bruit composé de conversations est-il plus gênant pour quelqu'un devant accomplir une tâche intellectuelle ?

On mènera des enquêtes sur le terrain, par interview auprès de salariés de bureaux ouverts et de centres d'appel. D'autre part, des expériences en laboratoire mettront en évidence l'effet du contenu informationnel du bruit sur la gêne dans l'accomplissement d'une tâche. Ces expériences en laboratoires devront être de longue durée pour faire apparaître ces effets.

2) Quels indicateurs utiliser pour représenter cet effet ? L'intention est de développer des indicateurs qui identifient automatiquement la présence de parole dans le bruit de fond. Les niveaux sonores des deux parties du bruit de fond (parole et bruit) seront alors combinés pour aboutir à un indicateur global.

Description des méthodes mises en œuvre

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

- 1) Enquêtes sur le terrain. Par des interviews, on identifiera la contribution de conversations compréhensibles dans la gêne ressentie par des salariés de bureau ouvert. On s'intéressera également au cas des centres d'appels (dans lesquels la conversation à mener par le salarié est perturbée par les conversations de ses collègues). Durée : 6 mois.
- 2) Expériences en laboratoire. Il s'agira de placer des sujets dans des champs acoustiques divers tout en leur demandant d'accomplir une tâche intellectuelle. Les bruits de fond auront différentes caractéristiques. A l'issue de l'expérience, des évaluations subjective de la gêne ressentie seront menées, pour mesurer l'effet des bruits de fond seront mesurables. Durée : 8 mois.
- 3) Développement d'indicateurs. Il s'agira ici de travailler à des approches de traitement de signal permettant d'identifier automatiquement la présence de paroles dans le bruit de fond. Puis on établira des indicateurs représentant la gêne décrite par les sujets. Durée : 6 mois.
- 4) Validation des indicateurs à partir des enquêtes sur le terrain réalisées en phase 1. Des enregistrements sonores auront été réalisés et utilisés pour valider ces indicateurs et, au besoin, les ajuster pour qu'ils décrivent les situations. Durée : 4 mois.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : LVA - INSA Lyon 25 bis, avenue Jean Capelle - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : M. Etienne Parizet

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Etienne Parizet

Equipe 2 : INRS rue du morvan, CS 60027 - Vandoeuvre les nancy

Responsable de l'équipe : M. Patrick Chevret

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jacques Chatillon

Résumé ECOS-PM - 2011_1_128

Responsable scientifique : Mme Corinne Mandin

Organisme : Centre scientifique et technique du bâtiment 84 avenue Jean Jaurès - Marne-la-Vallée Cedex 2

1. Titre

Projet complet

36 mois

Expositions cumulées aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat : contamination de l'air des logements en perturbateurs endocriniens

2. Résumé

Objectif détaillé

Le projet ECOS-Habitat vise à documenter, pour la première fois en France et dans des échantillons de logements représentatifs du parc, les niveaux de concentrations en composés organiques semi-volatils (COSV), dans les poussières déposées au sol et dans l'air intérieur (phases gazeuse et particulaire). In fine, le projet vise à évaluer les risques sanitaires associés aux expositions cumulées à ces substances. Le volet du projet soumis au présent APR (ECOS-PM) vise plus spécifiquement à déterminer les concentrations en COSV dans la phase particulaire de l'air (fraction granulométrique PM10). Les COSV ciblés ont des propriétés perturbatrices endocriniennes et conduisent à des effets neurotoxiques (polybromodiphényléthers, polychlorobiphényles, pesticides organochlorés et phosphorés) ou reprotoxiques (phtalates, bisphénol A).

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité du projet ECOS-Habitat consiste en une approche globale des expositions à des substances chimiques jamais documentées en France, sur des échantillons représentatifs des logements français, et des risques sanitaires cumulés associés (effets reprotoxiques et neurotoxiques). Le projet bénéficie de prélèvements déjà réalisés. Pour la phase particulaire, ciblée dans le présent APR (volet ECOS-PM), les prélèvements sont issus de la campagne nationale «Logements» menée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur en 2003-2005. Les particules PM10 ont été prélevées dans le séjour de 300 logements, durant les périodes supposées d'occupation (de 17h à 8h en semaine, puis toute la journée le week-end). Ces prélèvements ont été conservés à -18°C. Différents questionnaires documentant plus de 1000 variables (caractéristiques des logements, des ménages et de leurs habitudes de vie) fournissent un jeu de données qui permettra d'identifier les déterminants des niveaux de pollution rencontrés. De plus, le projet a bénéficié de phases préparatoires, permettant aujourd'hui d'en garantir la faisabilité. Tout d'abord, une hiérarchisation des substances d'intérêt a été réalisée, à partir d'une revue des contaminations de l'air et des poussières rapportées dans la littérature scientifique et d'une mise en perspective de celles-ci vis-à-vis de repères toxicologiques (Bonvallet et al, 2010). Ensuite, des méthodes d'analyses dédiées ont été développées pour la mesure de ces composés prioritaires selon leur risque sanitaire potentiel (Mercier et al, 2010). Enfin, des tests de conservation de poussières ont permis de vérifier l'absence de dégradation des molécules étudiées lors de la congélation (Blanchard et al, 2011). Ces phases préparatoires ont bénéficié de financements de l'ANSES, de la Direction générale de la santé et du programme de recherche Primequal (ADEME), ainsi que de fonds propres des partenaires.

Argumentation du choix des questions

Le projet ECOS-PM permet de fournir des éléments de réponse à la question PVRC3, puisqu'il renseigne sur les niveaux d'exposition aux COSV perturbateurs endocriniens dans les logements (donc concernant les populations vulnérables ou sensibles qui y vivent).

Description des méthodes mises en œuvre

Les filtres en PTFE (polytétrafluoroéthylène) ayant servi à la collecte des particules PM10 seront analysés par thermodésorption, puis chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (TD-GC/MS). Un redressement de l'échantillon permettra d'extrapoler les concentrations observées à la population de logements français (résidences principales). Les concentrations mesurées seront mises en regard des données descriptives des logements, des ménages et des activités. Des analyses statistiques multi-dimensionnelles seront réalisées sur l'ensemble de ces données pour faire ressortir les associations éventuelles entre les substances mesurées et les typologies de logements et caractéristiques des comportements et activités de leurs occupants.

L'année 1 et l'année 2 (1er semestre) seront consacrées aux analyses des filtres PM10 et à la fourniture des distributions des concentrations particulières dans l'air des logements français de la cinquantaine de substances visées. L'exploitation statistique aura lieu dans le second semestre de l'année 2. L'année 3 sera dédiée à la valorisation des résultats.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Centre scientifique et technique du bâtiment 84 avenue Jean Jaurès - Marne-la-Vallée Cedex 2

Responsable de l'équipe : Mme Corinne Mandin

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Hervé Charrue

Equipe 2 : EHESP avenue du professeur Léon Bernard - RENNES

Responsable de l'équipe : Mme Barbara Le Bot

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Olivier Thomas

Résumé pyo-eau - 2011_1_137

Responsable scientifique : M. Benoit Cournoyer

Organisme : CNRS UMR5557 Ecologie Microbienne, Bât. Mendel, Univ. Lyon 1 - Villeurbanne

1. Titre

Projet complet

36 mois

Habitats préférentiels et dangerosité des *Pseudomonas aeruginosa* introduits dans les cours d'eau par les rejets d'eaux usées par temps de pluie

2. Résumé

Objectif détaillé

Par ses activités, l'homme induit des contaminations directes et indirectes des milieux aquatiques. Ces milieux contaminés peuvent exposer les populations à diverses particules infectieuses pouvant provoquer plusieurs pathologies dont des gastro-entérites, otites et pneumonies. Des indicateurs de qualité microbiologique tels que les *Escherichia coli* et entérocoques intestinaux ont été définis pour évaluer la qualité des eaux de surface. Il s'avère cependant que la présence de ces indicateurs n'est pas un critère satisfaisant d'appréciation du risque puisqu'ils n'ont pas toujours une distribution similaire à celle des agents pathogènes (e. g. *Appl Environ Microbiol* 72: 612).

Ce projet s'inscrit dans l'objectif d'une prédiction du devenir de formes pathogènes adaptées aux milieux hydriques introduites par une source majeure vers les compartiments (sédiments, végétations, eaux de surface) d'un cours d'eau, et d'établir les dangers de pratiques ou régimes hydrologiques sur leur remise en suspension suite à une adhérence sur certains supports naturels. Ce projet ciblera un agent pathogène fortement lié aux milieux hydriques, *Pseudomonas aeruginosa*, et représentant une préoccupation sanitaire grandissante dans le contexte des baignades artificielles (concentrations significatives durant la période estivale). Ces travaux s'appuieront sur des résultats ayant démontré une forte prévalence de cette espèce dans les eaux usées et son transfert vers les cours d'eaux naturels via des dispositifs tels que les déversoirs d'orage (DO). Ces travaux s'effectueront sur une station expérimentale permettant l'étude des conséquences de rejets de DO (surverse des égouts) sur une colonisation par l'espèce *P. aeruginosa* des compartiments du cours d'eau récepteur, et l'évaluation des effets de variations de régime hydrologique sur la persistance et remise en suspension de cette espèce.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Notre projet présente les originalités suivantes : 1. il propose des études de terrain permettant d'analyser les conséquences de pratiques existantes (rejets d'un DO) sur les transferts d'agents infectieux en milieu aquatique. Ces études bénéficieront de dispositifs de mesure et d'échantillonnage automatisés (voir TSM 2 : 33-40); 2. il sera mené par un consortium interdisciplinaire regroupant hydrologues, géo-morphologues, et microbiologistes, et ayant déjà des expériences de travaux conjoints; 3. il propose de relier des jeux de données obtenus à des échelles macroscopiques (mesure de débit, faciès géo-morphologiques, analyses granulométriques, diversité de la flore aquatique), microscopiques (localisation de *P. aeruginosa* dans les biofilms) et moléculaires (bilan des potentiels de virulence; dérive génétique des îlots de pathogénie; antibio-résistance); 4. il propose des expérimentations devant permettre un saut significatif dans la compréhension de l'écologie d'un agent pathogène majeur

Argumentation du choix des questions

1. caractérisation du danger = caractérisation des génotypes de *P. aeruginosa* aquatiques par MLST (comparaison avec souches épidémiques); criblage de gènes de virulence et étude de leur dérive génétique (ilots génomiques de type PAI, gènes de l'adhérence, antibio-résistances); 2. comportement des pathogènes = identification des habitats préférentiels de *P. aeruginosa* en milieu aquatique, dynamique spatio-temporelle des génotypes en fonction des forces hydrauliques et faciès géo-morphologiques; 3. qualité des eaux de baignade = *P. aeruginosa* se développe dans les baignades artificielles ; les données du projet permettront l'identification de supports nécessitant une surveillance dans ce type de bassin. Des échantillons de zones de baignade artificielles seront analysés; 4. danger associé aux eaux usées = étude dédiée aux rejets d'un DO qui comportent en moyenne 10% d'eaux usées et sont une source de *P. aeruginosa*

Description des méthodes mises en œuvre

1. Quantification des rejets (n=10) de *P. aeruginosa* par un DO: prélèvements automatisés des rejets associés à une mesure des volumes déversés; dénombrement de *P. aeruginosa* par milieux gélosés électifs; 2. Suivi géomorphologique du tronçon de rivière à proximité du DO: étude des phénomènes d'érosion (changements de granulométrie, mouvements de galets marqués par transpondeurs, suivi de l'épaisseur des couches actives); géo-référencement des zones de prélèvement; 3. Etude des forces hydrauliques: mesure en continu des débits, gradients hydrauliques, de paramètres physico-chimiques, dans les sédiments; 4. Habitats préférentiels de *P. aeruginosa* et analyse de la diversité génétique : prélèvement de végétaux aquatiques (caractérisation moléculaire), sédiments (benthique et hyporhéique), eaux de surface sur 18 mois (6 campagnes – 120 prélèvements) ; isolement de *P. aeruginosa* par milieux gélosés électifs ; analyse de la diversité génétique par PFGE SpeI et MLST; 5. Dangereusité des formes aquatiques de *P. aeruginosa* et dérive génétique: étude des principaux gènes de virulence et PAI par approches classiques; analyse des antibio-résistances

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CNRS UMR5557 Ecologie Microbienne, Bât. Mendel, Univ. Lyon 1 - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : M. Benoit Cournoyer

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Benoit Cournoyer

Equipe 2 : Cemagref 3 bis quai Chauveau - Lyon

Responsable de l'équipe : M. Pascal Breil

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Pascal Breil

Equipe 3 : Université Lyon2 5, av. Pierre Mendès-France - Bron

Responsable de l'équipe : M. Laurent Schmitt

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Laurent Schmitt

Equipe 4 : UMR CNRS 5557 Ecologie Microbienne Université Lyon 1 - Bât Mendel - 16 Rue Dubois - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : Mme Claire Prigent-Combaret

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Claire Prigent-Combaret

Equipe 5 : UMR CNRS 5023 LEHNA "Ecologie des hydrosystèmes naturels et anthropisés" Université Lyon 1, 43 Boulevard du 11 novembre 1918 - Villeurbanne Cedex

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

Responsable de l'équipe : Mme Gudrun Bornette

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Gudrun Bornette

Résumé BIOFILMLEGIO - 2011_1_138

Responsable scientifique : Mlle Anne Vianney

Organisme : Université Lyon 1 Unité de Microbiologie, Adaptation et Pathogénie (UMR 5240) Bât. Lwoff (R+3) - 10, rue Dubois - Villeurbanne

1. Titre

Projet complet

36 mois

Rôle du di-GMP cyclique dans le contrôle de la formation de biofilms de *Legionella pneumophila*

2. Résumé

Objectif détaillé

Malgré les progrès réalisés pour réduire l'incidence de la légionellose en France, la lutte contre cette affection des voies respiratoires, mortelle dans 10 à 15 % des cas, reste un problème de santé publique. L'Homme se contamine par inhalation de gouttelettes d'eau contaminée par la bactérie *Legionella pneumophila*. La maîtrise du risque sanitaire repose principalement sur la mise en place de décontaminations des réseaux d'eaux vecteurs de contamination, mais leur efficacité se heurte à la formation par les microorganismes de « biofilms », difficiles à éliminer. Les biofilms sont constituées de micro-organismes adhérents à des supports et inclus dans une matrice extracellulaire d'exopolymères. Ils représentent un réservoir important de *L. pneumophila* dans l'environnement. Notre objectif est de comprendre les mécanismes moléculaires qui contrôlent la formation de biofilms de *L. pneumophila* dans l'eau et en particulier le rôle joué par le di-GMP cyclique.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Le di-GMP cyclique (diGMPC) est un second messager bactérien récemment reconnu comme un acteur clé de nombreuses voies de transduction du signal. Il intervient dans le contrôle de fonctions physiologiques majeures, dont la transition de l'état planctonique à l'état sessile sous forme de biofilms chez de nombreuses bactéries. *L. pneumophila* possède 22 protéines à domaines GGDEF et/ou EAL susceptibles de synthétiser ou dégrader le di-GMPc. Leur rôle chez *L. pneumophila* est encore peu connu, mais nos expériences préliminaires indiquent un rôle de certaines d'entre elles dans le contrôle de la formation du biofilm. Ces protéines doivent permettre une modulation fine du taux de di-GMPc en réponse à différents signaux, non identifiés à ce jour. La caractérisation, au niveau moléculaire, des voies de signalisation impliquant le di-GMPc qui conduisent à la formation de biofilms par *L. pneumophila* ouvrirait des perspectives d'investigations fondamentales et appliquées visant à améliorer les moyens de contrôle des Légionelles dans les structures à risques.

Argumentation du choix des questions

Afin de définir le rôle joué par le di-GMPc dans le contrôle de la formation de biofilms chez *L. pneumophila*, ce projet devrait nous conduire successivement à : (1) identifier des protéines «GGDEF/EAL» de *L. pneumophila* contrôlant effectivement la formation de biofilms et caractériser le rôle joué par leur activité de synthèse ou de dégradation du di-GMPc. (2) identifier des partenaires protéiques de la voie de signalisation impliquant les protéines identifiées en 1. Les récepteurs des signaux déclenchant la formation des biofilms, et les signaux environnementaux associés, seront en particulier recherchés.

Description des méthodes mises en œuvre

Matériel biologique : Nous avons invalidé ou surexprimé chacun des gènes codant une protéine «GGDEF/EAL» de la souche Lens de *L. pneumophila*, souche responsable de la plus grave épidémie de légionellose en France : 20 mutants invalidés et 22 souches surproductrices sont disponibles.

1. Rôle des protéines «GGDEF/EAL» (1.1.) Impact de l'inactivation ou de la surexpression des gènes sur la formation de biofilms (1er et 2nd semestre) : observations en microscopie confocale des biofilms formés ; analyse de la densité de population du biofilm (par numérations ou PCR quantitative) et de la matrice extracellulaire. (1.2.) Lien entre le phénotype « biofilms » et la perturbation du métabolisme du di-GMPc (2nd semestre) : complémentation fonctionnelle des mutants par le gène sauvage ou le gène portant une mutation introduisant une substitution dans le site catalytique de la protéine ; mesure du taux de di-GMPc intracellulaire par HPLC.

2. Caractérisation des voies de signalisation (2.1.) Identification des partenaires protéiques de la voie de signalisation (3ième et 4ième semestres) : purification par chromatographie d'affinité des protéines d'intérêt (après étiquetage par 6 Histidines), co-purification (6His-pull-down) des partenaires protéiques et identification par spectrométrie de masse. (2.2) Recherche des signaux environnementaux contrôlant les récepteurs de la voie de signalisation (5ième et 6ième semestres) : analyse in silico des domaines capables de percevoir des signaux environnementaux sur les protéines identifiées ; tests in vitro de l'impact des signaux associés (ex : disponibilité en O₂, ...) sur la formation de biofilms chez les souches sauvage ou mutantes.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université Lyon 1 Unité de Microbiologie, Adaptation et Pathogénie (UMR 5240)

Bât. Lwoff (R+3) - 10, rue Dubois - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : Mlle Anne Vianney

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Patricia Doublet

Equipe 2 : Université Paul Sabatier Toulouse 3 Faculté des Sciences Pharmaceutiques - TOULOUSE cedex 9

Responsable de l'équipe : Mme Christine Roques

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Christine Roques

Résumé CECILE-P/E - 2011_1_139

Responsable scientifique : M. Pascal Guénel

Organisme : Inserm CESP UMR-S1018 - Villejuif

1. Titre

Projet complet

24 mois

Perturbateurs endocriniens et cancer du sein : niveaux sériques de PCB, dioxines et bisphénol A chez les femmes de l'enquête CECILE, une étude cas-témoins en Ille-et-Vilaine et Côte d'Or

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif de cette étude est de mesurer les niveaux sériques de polychlorobipényls (PCB), dioxines et de bisphénol A (BPA) chez des femmes résidant en Ille-et-Vilaine et en Côte d'Or, précédemment recrutées dans une étude cas-témoins en population sur le cancer du sein (étude CECILE). Des échantillons de sérums obtenus en 2005-2008 seront utilisés dans cette enquête. En raison des coûts élevés des mesures, seul un sous-échantillon de 200 femmes atteintes d'un cancer du sein et de 200 femmes témoins sera inclus dans l'étude. Ce projet est destiné : (1) à décrire les déterminants des niveaux sériques de PCB, de dioxines et de BPA mesurés chez des femmes résidant en Ille-et-Vilaine et en Côte d'Or et (2) à étudier les liens possibles entre les concentrations sériques observées et le risque de cancer du sein.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Jusqu'à présent, les difficultés techniques pour la préparation des échantillons et le fort coût financier liés à la mesure des taux sériques des PCB, des dioxines et du BPA ont représenté un frein à l'évaluation de l'exposition dans la population générale et au développement d'études épidémiologiques permettant d'analyser leur effet sur la santé. Dans ce contexte, de nouvelles techniques ont été développées récemment au LABERCA (Laboratoire d'étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments), permettant la mesure d'un nombre important de congénères de dioxines (17 congénères) et de PCB (19 congénères non-dioxin like et dioxin like) ainsi que du BPA à partir d'un faible volume de sérum.

Cette étude permettra de mieux connaître la distribution des expositions aux contaminants étudiés dans la population féminine en France, et d'apprécier leur rôle dans le risque de cancer du sein.

Argumentation du choix des questions

Le cancer du sein représente 50 000 nouveaux cas par an en France, mais les facteurs de risque connus d'origine hormonale et reproductive ne permettent d'expliquer que moins de la moitié des cas. L'exposition à des perturbateurs endocriniens est suspectée de jouer un rôle dans l'apparition de ce cancer, mais peu d'études épidémiologiques ont examiné cette hypothèse de façon approfondie. L'identification de facteurs de risque environnementaux des cancers du sein est d'une importance majeure pour la santé publique, en offrant des pistes pour la prévention de ce cancer.

Description des méthodes mises en œuvre

Etude CECILE

Il s'agit d'une large étude cas-témoins en population générale dont les objectifs sont d'explorer les facteurs de risque environnementaux, professionnels et génétiques dans les cancers du sein. Les cas sont des

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

patientes résidant dans les départements d'Ille-et-Vilaine et de Côte d'Or, diagnostiquées entre 2005 et 2007. Les témoins sont des femmes vivant dans ces mêmes départements appariées sur l'âge aux cas de cancer, et recrutées par une procédure de composition de numéro de téléphone au hasard (sélection par institut de sondage, et utilisation de quotas par catégorie socioprofessionnelle représentatifs du département). A l'issue d'un entretien en face-à-face, des informations détaillées sur les facteurs reproductifs et hormonaux, les données anthropométriques, les antécédents médicaux, les antécédents familiaux de cancer, les lieux de résidence successifs, l'alimentation, et les activités professionnelles ont été obtenues. En plus de ces données, une sérothèque et une banque d'ADN sont disponibles pour 1080 cas et 1055 témoins. Dans le présent projet, 200 cas et 200 témoins seront sélectionnés aléatoirement après stratification sur l'âge (<50 ans/= 50ans) et le département.

Mesure des contaminants

Une étude pilote sur la mesure des taux sériques de PCB et dioxines a été conduite en 2010 par le LABERCA sur 20 femmes de l'étude CECILE, montrant la faisabilité de telles mesures. Il est à noter que certains PCB avaient déjà été dosés lors d'une précédente étude, mais avec des limites de détection plus élevées. Une étude de faisabilité de mesure du BPA sera entreprise afin de vérifier que le niveau de BPA résultant de la possible contamination par le matériel de laboratoire sera négligeable par rapport aux niveaux sériques mesurés.

Analyses

Nous analyserons l'association entre les concentrations de PCB, dioxines et BPA et divers déterminants potentiels tels que l'âge, le poids, la parité, la consommation de poisson ou de produits laitiers, etc. L'association entre le niveau sérique de contaminants et le risque de cancer du sein sera évaluée à l'aide de modèles logistiques. Ces modèles seront ajustés sur les facteurs de risque connus du cancer du sein.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Inserm CESP UMR-S1018 - Villejuif

Responsable de l'équipe : M. Pascal Guénel

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Pascal Guénel

Résumé TOXAHA - 2011_1_152

Responsable scientifique : Mme Sophie Langouet

Organisme : INSERM IRSET, SeRAIC 2 avenue du Pr L Bernard - Rennes

1. Titre

Etude de faisabilité

18 mois

Evaluation du potentiel génotoxique des amines hétérocycliques aromatiques chez l'homme

2. Résumé

Objectif détaillé

Parmi les nombreuses substances chimiques incriminées dans la survenue des cancers liés à l'environnement et à l'alimentation on trouve les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) qui sont des produits de pyrolyse formés lors de la cuisson de viande et de poisson mais aussi présents dans les condensés de fumée de cigarette ou les gaz d'échappement. Le projet présenté vise à évaluer chez l'homme le potentiel toxique et cancérigène des principales AHA. Pour ce faire nous déterminerons l'activation métabolique des principales AHA, identifierons les adduits à l'ADN qui en dérivent et estimerons le potentiel génotoxique de ces composés à la fois au niveau hépatique, sanguin et colique à l'aide de modèles cellulaires humains des plus pertinents.

L'ensemble des résultats permettront d'identifier des marqueurs d'exposition chez l'homme et de définir au mieux des stratégies de prévention. Ils établiront également le caractère mutagène et cancérigène des principales AHA présentes dans l'environnement et détermineront précisément les niveaux de toxicité chez l'homme.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les recherches sur les effets des AHA chez l'homme sont rendues difficiles par le manque d'approches expérimentales pertinentes. En effet, de nombreux produits chimiques ne sont cancérigènes qu'après biotransformation, notamment au niveau du foie qui possède le système enzymatique le plus performant. Il est bien démontré que les voies et les taux de métabolisation peuvent être très différents entre l'homme et l'animal de laboratoire, ce qui rend hasardeux l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez l'animal. Ce projet est une approche originale de l'étude chez l'homme du potentiel mutagène / cancérigène des contaminants de l'environnement à l'aide de cellules différenciées.

Argumentation du choix des questions

En combinant des techniques de spectrométrie de masse de pointe qui permettent d'identifier et de quantifier les adduits à l'ADN dérivés des AHA sur des modèles cellulaires humains de première pertinence, ces travaux devraient permettre de :

1-préciser les bases cellulaires et moléculaires de l'action des principales AHA, d'identifier de nouveaux marqueurs d'exposition (métabolites et adduits à l'ADN), ainsi que des gènes de susceptibilité associés à des effets mutagènes et/ou toxiques liés à ces contaminants environnementaux hautement présents dans notre environnement,

2-d'établir quelles sont les AHA mutagènes et cancérigènes, et ceci à des concentrations identiques à celles auxquelles l'homme est exposé,

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

3-de proposer une nouvelle stratégie d'évaluation du pouvoir mutagène/cancérogène des composés chimiques chez l'homme.

Description des méthodes mises en œuvre

Cinq AHA seront au centre de nos préoccupations: PhIP, MeIQx, IQ et deux isomères plans du MeIQx et de IQ: 7-MeIQx et IQ[4,5-b] récemment identifiés. Trois modèles cellulaires humains différenciés seront utilisés dans cette étude; deux modèles de cultures primaires humaines : les hépatocytes et les lymphocytes ainsi qu'une lignée colique : les cellules Caco-2. Les métabolites et les adduits à l'ADN seront recherchés dans les hépatocytes humains en culture primaire par spectrométrie de masse à plusieurs dimensions. [0-6 mois]. Ils seront ensuite mesurés dans les lymphocytes issus de sang humain et la lignée Caco-2 (lignée d'adénocarcinome colorectal humain capable de se différencier) et les taux détectés seront corrélés à l'activité métabolique des cellules estimée par HPLC et spectrofluorimétrie à l'aide de substrats spécifiques [6-12 mois]. Nous analyserons l'importance de l'activation métabolique hépatique sur la cytotoxicité et la génotoxicité dans les cellules sanguines et coliques par le test des comètes [12-18 mois].

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INSERM IRSET, SeRAIC 2 avenue du Pr L Bernard - Rennes

Responsable de l'équipe : Mme Sophie Langouet

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Dominique Lagadic-Gossmann

Equipe 2 : ANSES - Laboratoire de Fougères BP90203 La Haute Marche - Javené

Responsable de l'équipe : Mme Valérie Fessard

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Pascal Sanders

Equipe 3 : Wadsworth Center Empire State Plaza - Albany

Responsable de l'équipe : M. Robert Turesky

Résumé MODENDO - 2011_1_153

Responsable scientifique : Mlle Virginie Ducrot

Organisme : INRA UMR ESE, Equipe Ecotoxicologie et Qualité des Milieux Aquatiques - Rennes

1. Titre

Projet complet

36 mois

Développement de modèles toxicocinétique - toxicodynamique pour la prédiction des effets des perturbateurs endocriniens

2. Résumé

Objectif détaillé

Ce projet vise à développer et à valider des modèles mathématiques génériques pour l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens (PE). A partir de données issues de tests de toxicité en laboratoire sur invertébrés, ces modèles permettront de décrire la toxicocinétique (TK) et la toxicodynamique (TD) des PE afin de prédire leur toxicité à faible dose chez des espèces non-cibles. Les sorties quantitatives du modèles (ex : concentration sans effet sur les individus et les populations) seront directement utilisables pour l'évaluation du risque des produits chimiques.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les innovations majeures proposées dans ce projet sont (i) la prise en compte des spécificités toxicologiques des PE (action à faible dose et profils dose-réponse complexes en U ou en U-inversé) dans les modèles d'effets sur les individus, et (ii) l'intégration des effets observés sur l'ensemble des performances individuelles susceptibles d'être affectées par les PE (ex : développement, maturité sexuelle, fécondité) dans un même modèle d'effet. Cette approche intégrative du cycle de vie permettra d'extrapoler les effets attendus sur les populations à partir de données de tests de toxicité.

Argumentation du choix des questions

La mise en place et la validation de ces outils passe par l'étude de molécules connues pour leur caractère PE et susceptibles d'engendrer des effets reprotoxiques. Nous nous focaliserons sur l'étude de la reprotoxicité des nonylphenols (NP), objet de la question SCMR. 4, car ils constituent une famille de molécules intéressantes pour notre projet: (i) ils exercent des effets toxiques à faible dose ($\mu\text{g/L}$) chez les organismes non-cibles (algues, invertébrés, poissons, mammifères) (ii) ils peuvent perturber le métabolisme hormonal (action œstrogénique ou anti-androgénique), (iii) ils ont un fort intérêt réglementaire (surveillance - OSPAR, DCE - et réduction des usages - JO CEE 2001, 2003) et (iv) tous les membres du consortium possèdent une expérience dans l'étude des NP.

Description des méthodes mises en œuvre

Ce projet repose sur un couplage expérimentation/modélisation [1, 2]. Des tests de toxicité seront réalisés afin de mesurer les perturbations du cycle de vie (développement, maturité sexuelle, fécondité) induites à faibles doses par des PE connus. Les données d'exposition et d'effet seront utilisées pour calibrer les modèles TKTD en développement dans notre consortium sur la base de concepts récemment discutés au niveau européen [3]. Ces modèles écophysiologiques sont basés sur la théorie du budget énergétique dynamique (DEB) et permettent de prédire les effets des toxiques au cours du cycle de vie des individus en

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

fonction de l'exposition [4]. Les modèles existants ne décrivent pas explicitement le contrôle hormonal des grandes fonctions physiologiques (ex: reproduction). Nous testerons la capacité de ces modèles simplifiés à prédire les réponses spécifiquement induites par les PE (faibles doses actives, profils dose-réponse en U ou en U-inversé). Si besoin, ces modèles seront adaptés (sur la base d'hypothèses physiologiques complémentaires) afin d'améliorer leurs capacités descriptives et prédictives. Les modèles ainsi calibrés seront validés sur des jeux de données indépendants. Ils permettront (i) de quantifier les effets des PE via des critères d'effet directement utilisables en évaluation de risque (ex : NEC, ECx) et (ii) d'extrapoler les effets attendus sur les populations. Cette approche sera développée chez le gastéropode *Lymnaea stagnalis*, espèce retenue par l'OCDE pour le développement de protocoles standardisés d'évaluation des PE. Elle sera mise en oeuvre pour un panel de molécules possédant différents modes de PE (ex: action (anti-)androgénique et (anti-)oestrogénique), y compris les NP, afin d'évaluer la généralité des modèles proposés.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INRA UMR0985 Ecologie et Santé des Ecosystèmes - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Laurent Lagadic

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jean-Luc Baglinière

Equipe 2 : EHESP Laboratoire d'Etude et de Recherche en Environnement et Santé (LERES) - Nîmes

Responsable de l'équipe : M. Benoit Roig

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Olivier Thomas

Equipe 3 : Vrije Universiteit Amsterdam FALW / Dept. Theoretical Biology - Amsterdam

Responsable de l'équipe : M. Tjalling Jager

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Tjalling Jager

Equipe 4 : Inra 65 rue de Saint Brioux - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Didier Azam

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Didier Azam

Résumé Phleb-Expo - 2011_1_154

Responsable scientifique : M. Jérôme Depaquit

Organisme : JE 2533 - USC ANSES "VECPAR" Faculté de Pharmacie - 51 rue Cognacq-Jay - Reims

1. Titre

Projet complet

30 mois

Evaluation de l'exposition des populations humaine et animale aux piqûres de phlébotomes, vecteurs des leishmanioses, en zone et hors zone d'endémie en France

2. Résumé

Objectif détaillé

Le but de ce projet est :

- l'identification d'antigènes salivaires spécifiques des phlébotomes *Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus ariasi* impliqués en France dans la transmission de la leishmaniose (et d'arboviroses)
- l'utilisation de ces antigènes pour la mise au point d'un test Elisa et d'un test Western blot fiables capable de détecter chez l'homme et le chien, animal réservoir de la leishmaniose, les anticorps anti-salive de phlébotomes, biomarqueurs d'exposition aux piqûres, et ce, afin :
 - a) d'évaluer le niveau d'exposition réelle, sur le terrain, des populations humaine et animale aux piqûres du vecteur : i) en zone d'endémie de la maladie, ii) à sa périphérie (zone tampon) et iii) hors zone d'endémie, dans un contexte de lancement imminent en France du tout premier vaccin anti-leishmaniose canine.
 - b) de corrélérer ces futures données d'exposition aux données de séroprévalence de la leishmaniose canine et humaine ainsi qu'aux données entomologiques des piégeages, pour une meilleure évaluation du risque d'infection et une mise à jour de son inscription spatiale
 - c) d'objectiver la progression rapportée, vers la façade atlantique et vers le nord de la France, de la zone à risque de transmission sous l'effet suspecté du changement climatique.
 - d) de confirmer la pertinence de ces biomarqueurs comme indicateur potentiel d'efficacité des campagnes de lutte antivectorielle

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Jusqu'alors, l'évaluation du risque phlébotomien en France repose sur de lourdes techniques de capture de vecteurs. Par ailleurs, compte tenu des préférences trophiques, la présence de phlébotomes ne signifie pas nécessairement risque de piqûre pour l'homme ou le chien. A l'inverse, l'absence de vecteurs capturés ne signifie pas absence de risque de piqûre. Aucune étude basée sur les marqueurs salivaires d'exposition aux piqûres de phlébotomes n'a été menée à ce jour en France (voire en Europe) chez l'homme ou l'animal. Elle contribuerait à évaluer la capacité vectorielle et l'intensité de la transmission selon les zones.

Argumentation du choix des questions

Plusieurs études récentes utilisant des techniques d'Elisa à des fins de détection et de quantification de la réponse IgG anti-salivaire, ont déjà montré leurs intérêts comme outil de mesure de l'exposition des populations humaine ou animale aux piqûres de vecteurs et d'évaluation de l'efficacité des programmes de lutte (*Anopheles gambiae* au Sénégal, *Lutzomyia longipalpis* au Brésil ou *Phlebotomus argentipes* en Inde). Ces travaux antérieurs permettent de présager de la possibilité d'élaborer des tests Elisa et Western blot basés sur des antigènes salivaires similaires mais adaptés au contexte français c'est-à-dire spécifique de

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

P. ariasi et *P. perniciosus*. Le caractère très immunogène de la salive de phlébotome, la présence décrite de composants antigéniques spécifiques d'espèces, une réponse IgG anti-salivaire chez l'homme et le chien présentant une persistance suffisamment courte pour permettre un suivi des changements d'exposition, et une sensibilité suffisante de l'Elisa pour distinguer les individus selon leurs niveaux d'exposition, renforcent l'intérêt de notre approche. Enfin l'association de ces nouvelles données d'exposition, aux données de séroprévalence de la leishmaniose et d'enquêtes entomologiques, permettra d'obtenir une meilleure définition spatiale du risque leishmanien et une prédiction plus fiable de son évolution notamment dans les zones tampons de faible endémicité et dans les zones supposées indemnes.

Description des méthodes mises en œuvre

Phase 1 : 10 mois / Elevage de *P. perniciosus* ; capture et maintien des phlébotomes sauvages *P. ariasi* et *P. mascitti* ; Dissection des glandes salivaires ; production d'antigènes salivaires

- Expérimentation animale : Exposition puis suivi de souris et de chiens, production de sérums étalon

Phase 2 : 8 mois / Western blot , comparaison des bandes Ag salivaires par espèce , identification de marqueurs spécifiques, production de plaques Elisa sensibilisées, calibrées, et standardisées ; Evaluation des réactions croisées ;

Phase 3 : 12 mois / Validation sur large panel de sérums canins et humains ; Choix des sites et enquête serologique canine et humaine en dehors et dans la zone d'endémie ; Analyse statistique ; Valorisation

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : JE 2533 - USC ANSES "VECPAR" Faculté de Pharmacie - 51 rue Cognacq-Jay - Reims

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Depaquit

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Richard Vistelle

Equipe 2 : ANSES 23 avenue Général De Gaulle - maisons-alfort

Responsable de l'équipe : M. Mohamed Kasbari

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. BOIREAU Pascal BOIREAU Pascal

Equipe 3 : Université Montpellier 1 39 Av. Charles Flahault - Montpellier

Responsable de l'équipe : M. Christophe Ravel

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Patrick Bastien

Résumé DICER - 2011_1_159

Responsable scientifique : M. François Gaudaire

Organisme : CSTB 24 rue Joseph Fourier - Saint Martin d'Hères

1. Titre

Projet complet

36 mois

Définitions d'indicateurs pour la caractérisation des expositions aux champs radiofréquences

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif du projet est d'étudier et proposer des indicateurs pertinents caractérisant l'exposition des populations aux radiofréquences, en fonction des différentes situations rencontrées (exposition individuelle / exposition des populations, exposition du public / en milieu professionnel, exposition à des sources multiples).

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'exposition des populations est aujourd'hui appréhendée au travers de mesures de vérification de conformité par rapport aux normes (niveaux de champ maximum, protocole de mesure ANFR, directive travailleur...) ou par des résultats de campagnes de mesures spécifiques (dosimètre porté par des individus par exemple). Il n'y a pas aujourd'hui d'indicateur(s) pertinent(s) rendant compte de l'exposition réelle des populations.

De tels indicateurs « consensuels » seraient aussi indispensables dans le débat et la controverse actuelle sur l'évolution des normes d'exposition et la prise en compte éventuelle du principe de précaution.

Argumentation du choix des questions

Ce projet, qui se place dans l'axe 1 de l'appel à projet EST, doit proposer des réponses pertinentes à la question RFES.5 sur la caractérisation des expositions aux champs radiofréquences.

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet se déroulera en trois phases :

- Phase 1 : Identifier les différentes configurations d'exposition aux radiofréquences

Il s'agira de travailler conjointement sur une analyse de situation au sens de l'individu ou d'une population ciblée et sur une analyse des sources d'exposition.

L'analyse de situation portera sur l'exposition individuelle, l'exposition générale des populations, l'exposition du public et l'exposition en milieu professionnel et industriel.

L'analyse des sources d'exposition portera sur les caractéristiques d'émission pertinentes par rapport à l'exposition des personnes (variabilité temporelle et spatiale de l'exposition, notion d'effet dose, reproductibilité). Cette phase pourra aboutir si besoin à l'élaboration de méthodes d'essai tenant compte des difficultés météorologiques pour la qualification de certaines sources (indoor/ outdoor, fixe /portable...) .

Calendrier prévisionnel : T0 à T0 + 12 mois

- Phase 2 : Répertoire et analyser les résultats de mesures et de modélisations disponibles

Beaucoup de résultats de mesures sont disponibles (mesures ANFR, publications sur des campagnes de mesure avec dosimètre ou analyse spectrale, mesures de l'INERIS pour le Comop « Expérimentations »),

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

mesures sur plus de 600 postes de travail en entreprise mesurés par l'INRS et les Centres de Mesures Physiques des Carsat / Cram ...). Ces résultats seront répertoriés, analysés et traités en fonction des critères caractérisant les différentes configurations d'exposition identifiées dans la phase 1 (individuelle, continue ou limitée dans le temps...).

En fonction de ces critères et des besoins de données complémentaires pour la suite du projet, il pourra être nécessaire de réaliser des mesures et/ou modélisations numériques, ciblées sur des configurations particulières.

Calendrier prévisionnel : T0 + 12 mois à T0 + 24 mois

- Phase 3 : Définition de différents indicateurs d'exposition

En fonction des différentes configurations d'exposition, des variabilité des sources d'exposition et avec l'analyse des données issues de mesures et/ou de modélisation, des indicateurs d'exposition pertinents seront proposés.

On pourra élaborer une procédure par analogie à d'autres domaines physiques comme l'acoustique et les vibrations pour lesquels les normes prennent en compte ces différentes configurations.

Par exemple l'exposition individuelle peut être appréhendée à partir de mesures avec un dosimètre porté sur une durée d'un journée de travail (lié à un poste de travail ou un environnement spécifique en milieu professionnel) voir de une ou deux semaines pour le grand public. L'exposition peut caractériser un logement à partir de moyennes spatiales dans plusieurs pièces (indoor, deep indoor), une population générale à l'échelle urbaine à partir de niveaux en façades des bâtiments.

Calendrier prévisionnel : T0 + 24 mois à T0 + 36 mois

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CSTB 24 rue Joseph Fourier - Saint Martin d'Hères

Responsable de l'équipe : M. François Gaudaire

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Hervé Charrue

Equipe 2 : INRS 1 rue du Morvan - Vandoeuvre

Responsable de l'équipe : M. Patrice Donati

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Severine Brunet

Equipe 3 : INERIS INERIS - Parc Technologique Alata - BP 2 - Verneuil en Halatte

Responsable de l'équipe : M. Julien Caudeville

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. René De Seze

Equipe 4 : France Telecom Orange 38 40 rue du General Leclerc - Issy les Moulineaux

Responsable de l'équipe : M. Joe Wiart

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Nicolas Demassieux

Membres

Equipe 5 : Telecom Bretagne Technopole Brest iroise - CS 83818 - Brest

Responsable de l'équipe : M. Christian Person

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Paul Friedel

Résumé COSMOS.0 - 2011_1_162

Responsable scientifique : M. Joachim Schüz

Organisme : Centre International de Recherche sur le Cancer 150 cours Albert Thomas - Lyon Cedex 08

1. Titre

Etude de faisabilité

12 mois

Etude de faisabilité en France de l'étude COSMOS : « International Cohort Study of Mobile Phone Users and Health »

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif du projet est d'évaluer la faisabilité de la constitution d'une branche française dans l'étude COSMOS, et en particulier: 1- Etablir la collaboration avec les opérateurs de téléphonie mobile : possibilité d'obtenir l'accès aux données de trafic téléphonique des participants (fréquence et durée des appels), 2- Clarifier les aspects de protection de la vie privée avec la CNIL et les aspects éthiques, 3 - Définir une approche économiquement viable et optimale : soit contacter les sujets directement par courrier - approche danoise, finlandaise, suédoise et britannique - soit construire COSMOS sur base de cohortes existantes - approche néerlandaise-, 4 - Définir les modalités du recueil des pathologies des participants.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les questions de recherche étudiées sont l'impact sur la santé d'usages prolongés et intenses des téléphones mobiles et autres technologies sans fil chez les adultes, bien au-delà de 10 ans d'utilisation. Les études épidémiologiques publiées jusqu'à présent n'ont pas permis de régler la question de cet impact. COSMOS est une étude de cohorte internationale sur le lien entre l'utilisation du téléphone mobile et la santé en cours dans 5 pays (Danemark, Finlande, Grande-Bretagne, Pays Bas, Suède). Le protocole de l'étude est déjà établi (Schüz, 2010), protocole qui définit également les critères de la participation d'autres pays. En ce qui concerne la téléphonie mobile, les recommandations de recherche de l'OMS et de l'Union européenne (SCENHIR) mettent la priorité sur cette étude de cohorte. Le rapport de l'AFSSET « Radiofréquences » recommande explicitement d'étudier la faisabilité de la participation française à cette étude. Dans le cadre du « Grenelle des ondes », des associations ont souhaité que la France participe à cette étude.

Argumentation du choix des questions

La faisabilité de la participation de la France à COSMOS doit être évaluée (question RFES.3).

Description des méthodes mises en œuvre

L'expérience acquise dans les autres pays permet de délimiter les aspects déterminants pour la conduite de COSMOS. 1) Une des faiblesses des études cas-témoins déjà publiées sur ce sujet est le biais de rappel. Dans COSMOS, les informations sur l'usage des téléphones mobiles sont collectées avant la survenue de maladies. L'usage de téléphone mobile est obtenu rétrospectivement par questionnaires, et prospectivement par l'enregistrement objectif du trafic des opérateurs de téléphonie mobile, pour une durée de 3 mois annuellement pour chaque participant qui donne son accord. Une collaboration avec les opérateurs de téléphonie mobile doit donc être mise en place pour l'obtention de ces informations (12

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

mois). 2) Protection de la vie privée : discussion avec la CNIL pour connaître les conditions dans lesquelles l'étude pourrait être conduite en France (12 mois). 3) La stratégie de recrutement des participants doit être choisie : construire la cohorte sur base de cohortes existantes (participation attendue élevée) ou recrutement basé par quota sur l'intensité d'usage des téléphones mobiles afin d'assurer une représentation suffisante des utilisateurs intensifs (12 mois). 4) Le choix des événements de santé étudiés est basé sur le fait que les rayonnements radiofréquence émis par les téléphones mobiles sont principalement absorbés par la tête, mais affectent potentiellement tous les tissus (cancers, maladies cardio-vasculaires, neurologiques, maux de tête, migraines, troubles du sommeil). Ces informations sont obtenues par registres et par questionnaires pour les pathologies qui ne sont pas collectées dans les registres. La collaboration avec des registres de cancers et d'autres registres, si possible, doit être établie. La possibilité d'accès à d'autres sources d'informations sur la survenue de pathologies chez les participants (notamment hôpitaux) doit être évaluée (12 mois). 5) Le questionnaire recueille des informations sur les facteurs de confusion possibles du lien entre la maladie et l'exposition (asthme et allergies, nutrition, prise de médicaments, tabac, alcool, activité physique, éducation et emploi, santé auto-déclarée). Il a déjà été testé dans les autres pays et nécessite une traduction-retraduction anglais-français (1 mois).

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Centre International de Recherche sur le Cancer 150 cours Albert Thomas - Lyon Cedex 08

Responsable de l'équipe : M. Joachim Schüz

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Joachim Schüz

Equipe 3 : IFSTTAR 25 avenue François Mitterrand - BRON

Responsable de l'équipe : Mme Martine Hours

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Alain Bergeret

Equipe 4 : Centre Léon Bérard 28 rue Laënnec - Lyon

Responsable de l'équipe : Mme Béatrice Fervers

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Béatrice Fervers

Résumé CaProMat - 2011_1_189

Responsable scientifique : M. Patrick Brochard

Organisme : Université Bordeaux2 EA3672 - Bordeaux

1. Titre

Projet complet

36 mois

Relations entre phénotypes des cancers broncho-pulmonaires, expositions professionnelles aux particules inhalées et consommation tabagique : analyse de type « cases only » à partir de 11 100 cas.

2. Résumé

Objectif détaillé

Objectif principal : Analyser les associations entre différents phénotypes de cancers broncho-pulmonaires (histologie, âge, sexe) et les expositions professionnelles à certaines particules inhalées (fibres minérales, silice, nanoparticules) estimées par application des matrices emploi-exposition ainsi que la consommation tabagiques dans une série de 11100 cas déjà recueillis en France et au Canada.

Objectif secondaire : Contribuer à la finalisation de nouvelles matrices emploi-exposition (amiante et fibres courtes, particules nanométriques).

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Il n'existe que très peu d'études qui prennent en compte les phénotypes des cancers broncho-pulmonaires. Or cette connaissance est nécessaire pour préciser les excès de risque spécifique en rapport avec les agents cancérigènes reconnus. Cette information est également indispensable pour guider la prévention (y compris les modalités du dépistage ciblé) et la démarche d'imputabilité. L'originalité et le caractère novateur de ce travail portent sur les points suivants :

-Ce projet rassemble le plus grand effectif de cas de la littérature (11100 déjà recueillis). Ceci doit permettre de réaliser des analyses avec une puissance suffisante sur l'ensemble des types histologiques (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, carcinomes neuroendocrines, cancers à grande cellule) du cancer broncho-pulmonaire ainsi que sur des phénotypes plus rares (femmes, sujets jeunes, sujets non fumeurs).

-La méthode d'évaluation des expositions professionnelles à partir de matrices emplois-expositions à différents cancérigènes certains ou suspects permet d'utiliser des données provenant de centres différents. L'état d'avancement de ces matrices, déjà validées (fibres minérales artificielles, silice cristalline) ou en cours de finalisation (amiante) ou d'élaboration (particules nanométriques) permet leur utilisation dans les 3 ans du projet.

Argumentation du choix des questions

-FMIN.1 : Les circonstances d'exposition professionnelle aux fibres courtes d'amiante sont intégrées dans la matrice amiante (version 2009) à partir des données recueillies à l'occasion du groupe de travail de l'ANSES.

-NANO.2 : Un programme de construction d'une matrice emploi-exposition aux particules nanométriques (MATPUF) a été initié depuis 2009 à partir de la connaissance des secteurs de production et d'utilisation des nanoparticules manufacturées d'une part et des procédés de travail à l'origine des émissions de particules nanométriques non intentionnelles d'autre part.

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

-CANC.5 : Les excès de risque associés aux agents cancérigènes retenus seront établis en comparant les différents types histologiques entre eux. Les faibles doses seront incluses (premiers percentiles de score de chaque agent) ainsi que l'impact des exposition multiples au tabac et aux agents cancérigènes professionnels entre eux (modèles d'interaction sur des scores composites).

Description des méthodes mises en œuvre

1/ Constitution de la population étudiée (étape déjà réalisée)

Trois séries de données sont regroupées : 6750 cas incidents colligés par les centres de consultation de pathologie professionnelle (série RNV3P), 3000 cas de l'étude ICARE et 1350 cas de l'étude cas-témoin menée à Montréal, soit 11100 cas.

2/ Développement des méthodes d'évaluation des expositions

Trois étapes sont prévues :

2.1/ Première année : certains calendriers professionnels devront être recodés pour être compatibles avec les codages des matrices.

2.2/ Première et deuxième année : constitution des matrices emploi-exposition. Certaines matrices sont déjà disponibles (fibres minérales artificielles, silice cristalline) ou à compléter (fibres courtes d'amiante) ou en cours de développement (particules nanométriques).

2.3/ Troisième année : détermination des expositions individuelles. Un algorithme déjà développé sera utilisé pour croiser les calendriers professionnels et les matrices. Il permet de définir pour chaque sujet un score d'exposition cumulé à chacun des agents considérés.

3/ Analyse statistique

Le design général est une approche "case only". Les analyses utilisent des modèles de régression logistique adaptés aux phénotypes étudiés (binaire ou multinomial). Les expositions professionnelles et les caractéristiques tabagiques sont étudiées sous forme qualitative, éventuellement ordonnées, et quantitatives (score d'exposition cumulée). Les facteurs d'ajustement comprendront les caractéristiques générales des sujets (sexe, âge). Un ajustement sur les tests multiples sera effectué en utilisant la méthode de Holmes. Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université Bordeaux2 EA3672 - Bordeaux

Responsable de l'équipe : M. Patrick Brochard

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Roger Salamon

Equipe 2 : InVS- DST 12 rue du Val d'Osne - Saint maurice Cedex

Responsable de l'équipe : Mme Ellen Imbernon

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Ellen Imbernon

Equipe 3 : INSERM UM 1018 Equipe 6 - Villejuif

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Stucker

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Jacqueline Clavel

Equipe 4 : Unité de Pathologie professionnelle Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil - Créteil cedex

Responsable de l'équipe : M. Jean-Claude Pairon

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jorge Boczkowski

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

Membres

Equipe 5 : CHU Nancy Centre de Consultations de Pathologie Professionnelle - Vandoeuvre Les Nancy

Responsable de l'équipe : M. Christophe Paris

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Christophe Paris

Equipe 6 : Laboratoire EPSP-TIMC Faculté de Médecine - La Tronche CEDEX

Responsable de l'équipe : M. Regis De Gaudemaris

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Regis De Gaudemaris

Equipe 7 : Centre Hospitalier Régional Universitaire Unité de Santé au Travail et Pathologie Professionnelle - Caen cedex 9

Responsable de l'équipe : M. Marc Letourneux

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Marc Letourneux

Equipe 8 : GHH 29 Av Mendès France - Montivilliers

Responsable de l'équipe : M. Antoine Gislard

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Antoine Gislard

Equipe 9 : Centre de recherche du CHUM 3875 rue St-Urbain - Montréal

Responsable de l'équipe : M. Jack Siemiatycki

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jack Siemiatycki

Résumé CREOL - 2011_1_190

Responsable scientifique : M. Laurent Lagadic

Organisme : INRA UMR0985 Ecologie et Santé des Ecosystèmes - Rennes

1. Titre

Projet complet

36 mois

Etude du potentiel prédictif de biomarqueurs moléculaires de perturbation endocrinienne (PE): relations entre transcriptome, protéome et physiologie de la reproduction

2. Résumé

Objectif détaillé

Ce projet vise à (i) associer deux types de biomarqueurs complémentaires, issus de l'expression différentielle du transcriptome et du protéome, pour développer un outil de criblage des PE chez les invertébrés, et (ii) étudier la relation entre la réponse de biomarqueurs précoces, identifiés par les approches de transcriptomique et de protéomique, et les perturbations physiologiques responsables des troubles reproductifs chez les animaux exposés aux PE, afin d'estimer le potentiel prédictif de ces biomarqueurs.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'innovation majeure de ce projet repose sur le couplage de mesure (i) de biomarqueurs d'effets précoces et (ii) de performances reproductives dans un même protocole de test permettant le suivi des effets à différents niveaux d'organisation biologique (génome, protéome et individu entier). Cette approche mécaniste intégrée permettra pour la première fois d'estimer dans quelle mesure l'induction de changements des fonctions endocrines conduit à la reprotoxicité. L'expression différentielle de gènes et de protéines impliqués dans le contrôle de la reproduction sera mesurée dans les organes cibles préférentiels des PE. Cette approche organo-ciblée augmentera la spécificité du criblage par rapport aux méthodes holistiques actuelles.

Argumentation du choix des questions

Le développement d'approches in vivo de détection précoce des contaminants en vue d'une prédiction des effets chroniques, telle que proposées dans ce projet, fait l'objet de la question POEM 1. Dans ce contexte, nous nous focaliserons sur les PE, étudiés seuls et en mélange, puisque ces molécules sont actuellement l'objet de préoccupations particulières dans le cadre des réglementations les plus récentes (ex : directive EC 107/2009, règlement REACH). En particulier, la pertinence de l'introduction de critères "cut off" susceptibles d'exclure les molécules ayant généré une réponse de type PE dans les simples tests in vitro mérite d'être évaluée. C'est dans ce but que le présent projet se propose d'associer méthodes de criblage d'effets précoces, à l'échelle moléculaire, et test apicaux, basés sur l'expression des performances reproductrices.

Description des méthodes mises en œuvre

Les réponses moléculaires et physiologiques seront suivies au cours d'un même test de toxicité chronique (28 j). Les individus dédiés à la mesure des biomarqueurs seront prélevés après 2 et 4 jours pour l'étude de transcriptomique et après 4, 14 et 28 jours pour l'étude de protéomique. Un criblage sans a priori

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

permettra d'identifier les gènes et les protéines dont l'expression est modifiée en présence de PE. Les signatures protéomiques caractéristiques des PE étudiés seront déterminées lors des tests conduits sur substances seules et mises en relations avec le niveau d'expression des gènes codant pour les protéines sur- ou sous-exprimées. Les effets précoces seront ensuite mis en relation, sur la base des connaissances actuelles quant au contrôle endocrine de la reproduction, avec les effets chroniques sur la reproduction, estimés au travers des modifications de la fécondité au cours de l'exposition aux PE. Cette mise en relation permettra d'évaluer le potentiel prédictif des biomarqueurs d'effet précoce proposés. Cette approche sera développée chez le gastéropode *Lymnaea stagnalis*, espèce retenue par l'OCDE pour le développement de protocoles standardisés d'évaluation des PE. Elle sera appliquée à un panel de molécules représentatives des différents modes de PE (ex : action (anti-)androgénique, (anti-) oestrogénique), étudiées seules et en mélange.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : INRA UMR0985 Ecologie et Santé des Ecosystèmes - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Laurent Lagadic

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jean-Luc Baglinière

Equipe 2 : Université du Havre- LEMA ST2, 25 rue Philippe Lebon - Le Havre Cédex

Responsable de l'équipe : Mme Joëlle Forget-Leray

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Christophe Minier

Equipe 3 : Université de Liège Laboratoire d'Ecologie Animale et d'Ecotoxicologie - Liège

Responsable de l'équipe : M. Jean-Pierre Thomé

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Jean-Pierre Thomé

Equipe 4 : Inra 65 rue de Saint Brioux - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Didier Azam

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Didier Azam

Résumé AGRICOH - 2011_1_204

Responsable scientifique : Mme Maria Leon

Organisme : International Agency for Research on France 150 cours Albert Thomas - Lyon

1. Titre

Projet complet

24 mois

Exposition aux pesticides et risque de lymphome et de leucémie au sein du consortium d'études AGRICOH: analyse combinée

2. Résumé

Objectif détaillé

Estimer le risque de sous-types de lymphomes et de leucémies associés à l'exposition aux pesticides dans l'agriculture et l'élevage chez des agriculteurs recrutés dans plusieurs études de cohortes. On mettra en commun les données d'incidence du cancer dans le cadre d'un consortium d'études de cohortes agricoles de 9 pays différents et comprenant des agriculteurs exploitants et des travailleurs agricoles en France. Spécifiquement : 1) Elaborer une matrice d'exposition liée à la culture pour certaines cultures (le maïs, les pommes de terre, les fruits) et une matrice d'exposition liée à l'élevage (porc, volaille) pour permettre la quantification de l'exposition aux pesticides (herbicides, fongicides, insecticides) des agriculteurs, 2) agréger les données des études intégrées au projet pour déterminer les estimations de risque combinées à l'aide de méthodes méta-analytiques 1, et 3), pour calculer une tendance dose-effet pour différents types de pesticides (au sein des groupes de pesticides de structure similaire, et pour les pesticides pris individuellement).

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les groupements ('consortiums') d'études de cohorte permettent la mise en commun des données et permettent d'augmenter la puissance statistique pour l'étude d'associations entre des expositions rares (par exemple l'utilisation de pesticides peu fréquemment appliqués) et des issues sanitaires rares (par ex. certains types de cancer) et pour l'identification de dangers potentiels pour la santé qui peuvent affecter les agriculteurs, entre autres populations. AGRICOH est un consortium de 22 études de cohortes agricoles lancé par le National Cancer Institute (NCI) des Etats-Unis et coordonné par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) depuis octobre 2010. Ce consortium regroupe des cohortes de 9 pays différents : Etats-Unis (6), France (3), Canada (3), Norvège (3), Costa Rica (2), Nouvelle-Zélande (2), Danemark (1), Corée (1), et Afrique du Sud (1). Ce consortium offre la possibilité de former une grande population pour déterminer le risque d'hémopathies malignes associé à l'exposition aux pesticides.

Argumentation du choix des questions

Par rapport à la population générale, les agriculteurs exploitants dans la plupart des pays souffrent moins des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires et certains cancers, comme ceux du poumon, de la vessie et du côlon), mais ils affichent des taux plus élevés de cancers de la lèvre, de la peau, du cerveau, de sarcomes des tissus mous, et de cancers des systèmes lymphatique et hématopoïétique que le reste de la population. Cependant, des expositions potentiellement dangereuses, comme aux pesticides, peuvent expliquer en partie l'incidence de la maladie en excès. L'exposition chronique aux pesticides comporte des effets génotoxiques, agit comme perturbateur endocrinien et immunologique et d'autres effets toxiques

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

qu'on pense associés à certains cancers. Le métier d'agriculteur, entre autres emplois agricoles, fait partie des professions les plus exposées aux pesticides, mais les études sur les agriculteurs dans la littérature scientifique n'ont pas montré d'associations pesticides-cancer de façon uniforme et constante. Le lymphome non hodgkinien est la sixième tumeur maligne la plus fréquente en France d'après la base de données GLOBOCAN (2008) et son incidence a augmenté dans le monde ces derniers temps (PEST.1)

Description des méthodes mises en œuvre

1) Identifier les études de cohorte au sein de AGRICOH admissibles pour ce projet; 2) Déterminer la définition des cas de lymphome en général, des sous-types de lymphome, des cas de leucémie en général, des sous-types de leucémie tout en précisant les critères d'exclusion; 3) Définir la population d'analyse et le nombre de cas incidents de lymphomes et de leucémie; 4) Elaborer les matrices d'exposition relatives aux cultures et à l'élevage sur la base de données de questionnaires et des données des registres régionaux des cultures et des exploitations et des données environnementales; 5) Définir et harmoniser l'ensemble des covariables dont il faudra tenir compte lors de l'estimation de l'association aux pesticides; 6) Estimer un rapport des risques combinée corrigé pour le tabagisme et la dose de cigarettes fumées, l'étude, la race, l'indice de masse corporelle, et d'autres facteurs de confusion importants.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : International Agency for Research on France 150 cours Albert Thomas - Lyon

Responsable de l'équipe : Mme Maria Leon

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Joachim Schüz

Equipe 2 : Centre François Baclesse GRECAN EA1772 - IFR 146 ICORE - Caen

Responsable de l'équipe : M. Pierre Lebailly

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Pierre Lebailly

Equipe 3 : Utrecht University PO Box 80178 - Utrecht

Responsable de l'équipe : M. Hans Kromhout

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Hans Kromhout

Equipe 4 : LSTE - Université Victor Segalen Bordeaux 2 146 rue Léo Saignat - BORDEAUX

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Baldi

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Isabelle Baldi

Résumé ICODE - 2011_1_212

Responsable scientifique : Mlle Sandrine Roussel

Organisme : UMR CNRS chrono-environnement Faculté de Médecine-Pharmacie, 9 rue Ambroise Paré - Besançon

1. Titre

Etude de faisabilité

18 mois

Impact des composteurs domestiques sur l'environnement intérieur.

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif de ce projet est de caractériser la qualité de l'air intérieur en milieu urbain avant et après l'installation d'un composteur domestique.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Depuis quelques années et l'avènement du développement durable, les citoyens peuvent contribuer à leur façon au respect de l'environnement par des gestes simples au quotidien. La gestion des déchets représentant une part prépondérante du développement durable, de nombreuses campagnes de sensibilisation ont vu le jour concernant leur réduction. Parmi les dispositifs des particuliers qui ont suivi cette prise de conscience, le recyclage des déchets organiques ménagés séduit de plus en plus la population, y compris dans les appartements de ville. Ce type de recyclage permet à la fois une réduction allant jusqu'à 50% des déchets organiques ménagés et la production de terreau. Il est effectué à l'aide d'un bac utilisant des vers (*Eisenia Fœtida*, *Eisenia Andrei*) ainsi que les divers microorganismes naturellement présents pour la transformation des déchets organiques.

Les conditions de dégradation des déchets, en espace clos mais aéré, fournissent à la fois des températures (supérieures à 20°C) et une hygrométrie (supérieure à 60%) idéales pour la microfaune ainsi que des poussières organiques contenant un grand nombre d'agents biologiquement actifs. Ces bio-aérosols sont composées d'un ensemble hétérogène de particules animales, végétales et microbiologiques (bactéries, actinomycètes, champignons, virus, parasites, acariens) et de produits d'origine microbiologique tels que des constituants de la paroi des cellules, des enzymes ou des toxines, des spores de champignons ou de bactéries, de la chitine des acariens. Ces composés peuvent être aérosolisés et changer de façon sensible la qualité de l'air intérieur.

Argumentation du choix des questions

Plusieurs études ont montré l'impact des composteurs industrielles ou agricoles sur la qualité de l'air pour les travailleurs, mais également pour les populations alentours. Les micro-organismes et les toxines produites lors de la dégradation des déchets organiques par les micro-organismes ont potentiellement un effet sur la santé. Ces effets sont fonctions des niveaux de contamination ainsi que des substances produites. Afin de mieux cerner et de caractériser ce risque, il est important d'évaluer les répercussions de cette nouvelle pratique sur la qualité de l'air intérieur.

Description des méthodes mises en œuvre

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

L'évaluation sera réalisée sur 50 logements recrutés par un appel à volontaires sur la région de Franche-Comté. Des prélèvements d'air seront réalisés avant et après l'installation du composteur. Afin de prendre en compte l'éloignement par rapport à celui-ci, l'air et les surfaces seront prélevés en différents points du logement. Ces prélèvements seront analysés par des méthodes de culture et de biologie moléculaire afin de quantifier et d'identifier la microflore (moisissures, bactéries, actinomycètes) et les acariens, par spectrométrie de masse pour les métabolites secondaires des micro-organismes (endotoxines, composés organiques volatiles, mycotoxines), et par des capteurs chimiques portables pour les teneurs en gaz (dioxyde de carbone, diazote, ammoniac, sulfate d'hydrogène).

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : UMR CNRS chrono-environnement Faculté de Médecine-Pharmacie, 9 rue Ambroise Paré - Besançon

Responsable de l'équipe : Mlle Sandrine Roussel

Supérieur hiérarchique de l'équipe : Mme Laurence Millon

Résumé Mobi-expo - 2011_1_216

Responsable scientifique : Mme Elisabeth Cardis

Organisme : CREAL Dr Aiguader 88 - Barcelone

1. Titre

Projet complet

30 mois

Caractérisation des conditions d'utilisation de téléphones portables et d'exposition aux radiofréquences dans une étude épidémiologique multicentrique

2. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif est de mener une étude dans 12 pays pour caractériser l'utilisation de téléphones mobiles chez les jeunes et améliorer l'évaluation de l'exposition aux radiofréquences (RF) dans le cadre de l'étude Mobi-Kids. Objectifs spécifiques : caractériser la latéralité d'utilisation des téléphones et la variabilité de la position d'utilisation; caractériser les habitudes d'utilisation du téléphone (utilisation du kit main-libre, voix / données), estimer les proportions respectives d'utilisation de systèmes 2G et 3G; identifier les facteurs prédictifs de la puissance émise des téléphones de nouvelle génération; valider l'information recueillie par questionnaire sur l'utilisation du téléphone.

Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'augmentation de l'utilisation des téléphones mobiles chez les jeunes suscite l'inquiétude du public quant à leurs effets potentiels sur la santé. L'absorption des RF émises par les mobiles étant très localisée, la position dans laquelle l'appareil est tenu est un déterminant important de l'exposition. MobiKids est une étude cas-témoins qui vise à élucider l'association potentielle entre l'utilisation du téléphone mobile et le risque de tumeurs cérébrales chez les 10-24 ans. L'historique d'utilisation du mobile sera recueilli par entrevue avec les sujets de l'étude. Ces informations sont sujettes à des biais (The Interphone Study Group 2010). Le poids qui sera donné aux conclusions de MobiKids dépendra de la façon dont l'étude peut tenir compte des imprécisions des réponses et de l'approche pour estimer les différences d'exposition en fonction de l'utilisation des mobiles et des caractéristiques du réseau. L'information actuelle sur la validité des informations recueillies par questionnaire chez les jeunes est très limitée et il y a peu d'information sur les déterminants de l'exposition dans les nouveaux réseaux. Un outil d'évaluation de l'utilisation et la puissance émise du portable est donc essentiel pour améliorer l'évaluation de l'exposition RF dans Mobi-Kids.

Argumentation du choix des questions

Des études de validation ont été réalisées chez l'adulte (Vrijheid et al 2006, 2009a) et une seule chez les ados (Inyang, 2009b). L'utilisation du mobile a changé au cours des dernières années (smartphones et applications de données). Une étude de validation est essentielle dans le cadre de MobiKids. En outre, l'exposition aux RF varie en fonction du réseau et des circonstances et type d'utilisation du téléphone. Des informations sont disponibles sur les déterminants de l'exposition dans les réseaux GSM, mais pas sur les réseaux 3G, et les nouvelles habitudes d'utilisation (main-libre, texto...).

Description des méthodes mises en œuvre

Programme national de recherche Environnement Santé Travail

L'étude recueillera des données de manière prospective chez des volontaires, qui utiliseront des SMPs (software modified phones) pendant une période de 3 semaines. Les SMPs seront des smartphones normaux dans lesquels une API, écrite par un des partenaires de cette demande, sont mis en œuvre pour recueillir des informations. Les smartphones intègrent plusieurs capteurs (détecteur de proximité, GPS, accéléromètres et capteurs magnéto) et le système Android permet l'accès à l'information de ces capteurs ainsi que des informations sur la puissance reçue, le protocole utilisé lors de la communication, l'utilisation d'appareils mains libres, le temps d'appel et la durée, le type d'appel (voix / données), type de réseau (2G / 3G/Wifi), la position du téléphone (près de la tête ou non) et la latéralité. Tous les centres d'études MobiKids seront invités à participer. L'étude sera menée en parallèle dans deux pays avec un protocole standard. Dans chaque pays, l'étude de validation sera effectuée chez 45 sujets avec une répartition égale sur l'âge (10-14, 15-19, 20-24) et le sexe. Les sujets devraient, autant que possible, être un échantillon aléatoire de la population.

La première semaine d'utilisation sera considérée comme un temps de formation pour que les sujets s'habituent aux SMPs. Un premier questionnaire sera administré aux participants avant le démarrage de l'étude, afin de caractériser leur utilisation actuelle de téléphones. Six mois après la période de l'utilisation du SMP, les sujets seront invités à remplir la partie téléphone mobile utilisation du questionnaire de Mobi-Kids.

Une période de préparation et de test de 3 mois est prévue. Sur une période de 18 mois, les téléphones seront ensuite envoyés dans 12 pays (environ 2-3 mois par pays y compris livraison, vérification, téléchargement des données, expédition) et environ 500 sujets seront recrutés.

Les données enregistrées par les SMPs et les réponses aux questionnaires seront envoyées au CREAL. L'analyse (9 mois) des différents aspects des données sera partagée entre les partenaires du projet. Les analyses examineront la concordance entre l'utilisation rapportée par les sujets et celle enregistrée par les SMPs, ainsi que les déterminants de la puissance émise et l'impact de la position du téléphone et de différents types d'utilisation (mains-libres, données, etc.) Les résultats seront présentés dans des revues scientifiques.

3. Membres participants au projet

Equipe 1 : CREAL Dr Aiguader 88 - Barcelone

Responsable de l'équipe : Mme Elisabeth Cardis

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Antó Boqué Josep M

Equipe 3 : France Telecom Orange 38 40 rue du General Leclerc - Issy les Moulineaux

Responsable de l'équipe : M. Joe Wiart

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Nicolas Demassieux

Equipe 4 : IFSTTAR 25 avenue François Mitterrand - BRON

Responsable de l'équipe : Mme Martine Hours

Supérieur hiérarchique de l'équipe : M. Alain Bergeret

Equipe 5 : IRAS, Universiteit Utrecht Jenalaan 18D - Utrecht

Responsable de l'équipe : M. Roel Vermeulen

Supérieur hiérarchique de l'équipe :