



---

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

---

### *Résumés des dossiers retenus pour financement<sup>1</sup>*

---

**Version corrigée du 15 février 2013**

---

<sup>1</sup> La décision finale de financement de ces projets est conditionnée au succès des procédures de conventionnement propres à chaque financeur

## SOMMAIRE

---

|   |    |
|---|----|
| Résumé ACTe - 2012_2_044 .....            | 3  |
| Résumé AlloFatTox - 2012_2_156 .....      | 5  |
| Résumé BPASubstitutifs - 2012_2_093.....  | 7  |
| Résumé CHEMIX - 2012_2_171 .....          | 9  |
| Résumé CHOPPI - 2012_2_132 .....          | 11 |
| Résumé EPICAP - 2012_2_129 .....          | 13 |
| Résumé ERPAI - 2012_2_087 .....           | 15 |
| Résumé EvalChlore - 2012_2_078 .....      | 17 |
| Résumé EXPO@LYON - 2012_2_115 .....       | 19 |
| Résumé Impactance - 2012_2_028.....       | 21 |
| Résumé INFLAREF - 2012_2_021 .....        | 23 |
| Résumé MARFEM - 2012_2_188 .....          | 25 |
| Résumé MEPAS - 2012_2_035 .....           | 27 |
| Résumé MOBIRISQUES - 2012_2_002 .....     | 29 |
| Résumé Myri-aide - 2012_2_178.....        | 31 |
| Résumé NANO-DATA - 2012_2_154 .....       | 33 |
| Résumé NONYLER36 - 2012_2_014.....        | 35 |
| Résumé Nophtamen - 2012_2_077 .....       | 37 |
| Résumé OMCell - 2012_2_061 .....          | 39 |
| Résumé PARTAG-REPRE-TR - 2012_2_007 ..... | 41 |
| Résumé PERSIST-ENV - 2012_2_149.....      | 43 |
| Résumé PLURIPREV - 2012_2_113.....        | 45 |
| Résumé POTOX - 2012_2_013 .....           | 47 |
| Résumé PrémaBQuA - 2012_2_157.....        | 49 |
| Résumé QSAR-LAV - 2012_2_064.....         | 51 |
| Résumé REPRO - 2012_2_099 .....           | 53 |
| Résumé RFExpo-ELFE - 2012_2_160.....      | 55 |
| Résumé SCORISK-PRO - 2012_2_018.....      | 57 |
| Résumé SESAP - 2012_2_166 .....           | 59 |
| Résumé SocioAgriPest - 2012_2_135 .....   | 61 |
| Résumé UFP PARIS INMA - 2012_2_147.....   | 63 |

---

# Résumé ACTe - 2012\_2\_044

---

**Responsable scientifique :** M. Joe Wiart

**Organisme :** France Telecom Orange - Issy les Moulineaux

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

---

Analyse et Caractérisation de l'Exposition des très jeunes enfants aux systèmes de communication sans fil LTE

---

## 2. Questions à la recherche

RFES 6.1 - nouvelles sources de rayonnement, nouveaux signaux (notamment 4G)

RFES 6.2 - quantification des expositions individuelles

RFES 6.4 - exposition à des sources multiples, des fréquences multiples

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Les moyens de communication sans fil ont une place centrale dans l'activité humaine. Cette tendance est renforcée par la croissance de nouveaux systèmes tels que FEMTO et LTE. Ce développement a modifié les usages et les très jeunes enfants, sans être directement utilisateurs des systèmes sans fil, sont aujourd'hui placés dans des configurations (e.g dans les bras des parents téléphonant) où ils sont exposés aux ondes radiofréquences. Afin de répondre aux questions des utilisateurs et des épidémiologistes, il est important de caractériser l'exposition de ces très jeunes enfants. Aujourd'hui il n'existe pas de modèle de très jeunes enfants et rendant compte des évolutions anatomiques importantes dans cette classe d'âge. L'objectif du projet ACTe est de caractériser l'exposition de ces très jeunes enfants aux ondes émises par les systèmes LTE dans les bandes actuelles et futures. Le projet ACTe est divisé en 5 grands sous-projets: le premier est dédié à la construction de modèles anatomiques de très jeunes enfants (entre quelques mois et 3 ans), le second développera des outils pour déformer les modèles, en respectant les contraintes anatomiques, afin d'avoir des configurations réalistes. Le troisième analysera, mesurera des équipements LTE afin de modéliser des sources. Le quatrième axe caractérisera l'évolution des valeurs diélectriques avec l'âge et la variabilité dans une même classe d'âge. Le dernier sous-projet étudiera l'influence des postures et de la variabilité des valeurs diélectriques sur le SAR induit dans les très jeunes enfants.

---

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

- Très peu de modèles numériques 3D de corps d'enfants existent au niveau international et les modèles existants ne couvrent pas la très jeune enfance alors que de nombreuses caractéristique (eg fontanelle, épaisseur du crâne) évoluent dans cette classe d'âge. Les études menées actuellement sont basées sur la réduction par partie de modèles plus âgés. Cette approche ne permet pas une estimation fiable de l'exposition d'organes tels que le cerveau.

- Les outils de déformation utilisés actuellement n'intègrent pas de contraintes physiques, les travaux menés dans ACTe vont être construits sur un socle de contraintes physique et anatomiques.

- Des études ont été menées pour évaluer l'influence de l'âge sur les caractéristiques des tissus. Mais il n'y a d'études menées spécifiquement sur les très jeunes enfants. La caractérisation des variations dans ces classes d'âge et de l'influence sur l'exposition est novatrice.

- Des modèles de sources représentatives de mobiles et de points d'accès de type LTE utilisables en dosimétrie n'existent pas actuellement et notamment dans les bandes de fréquences du dividende numérique qui vont être utilisées par le LTE

L'analyse de l'exposition des enfants aux systèmes RF n'a pas été menée chez les très petits alors que leur

morphologie et la composition de leurs tissus évoluent. Le projet ACTe va être le premier à aborder cette question avec des modèles anatomiquement corrects.

## Argumentation du choix des questions

---

Les questions abordées sont relatives au thème RFES

REFS 6.1 - Nouvelles sources de rayonnement, nouveaux signaux (4G)

REFS 6.2- Quantification des expositions individuelles

REFS 6.4 - Exposition à des sources multiples, des fréquences multiples.

Les travaux du projet ACTe vont permettre de mieux évaluer l'exposition des très petits. Ces travaux vont permettre de mieux informer les utilisateurs et les autorités en charge de la gestion de risque, mais vont aussi aider les études épidémiologiques (COSMOS, MobiKids).

La dosimétrie numérique permet d'analyser de façon non invasive l'exposition d'organes tels que le cerveau

## Description des méthodes mises en œuvre

---

- La segmentation des images va prendre appui sur l'expertise des équipes dans le domaine de la reconnaissance de structures anatomiques dans des images médicales, de la morphologie mathématique et des modèles déformables. Des outils spécifiques seront développés et adaptés à la morphologie de très petits enfants avec une attention spéciale pour les structures ayant une croissance rapide (eg crâne).

- Pour les outils de déformation, Il est prévu d'exploiter les avancées récentes dans le domaine du traitement de la géométrie numérique variationnelle pour développer des méthodes adaptées à la morphologie de très petits enfants et permettant de déformer les structures en respectant des contraintes anatomiques.

- La construction des modèles de sources LTE va prendre appui sur l'expertise des équipes. les modèles existants seront étudiés et les simulations et mesures de SAR réalisées dans des modèles homogènes seront comparées

- Pour caractériser la variabilité des valeurs diélectriques des tissus biologiques une analyse minutieuse des données disponibles dans la littérature et au sein des mesures réalisées au HPA sera menée dans les bandes de fréquence du LTE. Des mesures pourront être réalisées dans le laboratoire diélectrique du HPA si besoin

- Pour évaluer l'exposition "corps entier" ou d'organes spécifiques la méthode des différences finies dans le domaine temporel va être utilisée. L'influence des postures et de la variabilité des valeurs diélectriques sur le SAR seront étudiés aux travers d'une analyse statistique basée sur des plans d'expériences itératifs et la méthode du Chaos Polynomial.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : France Telecom Orange**

Responsable de l'équipe : M. Joe Wiart

### **Equipe 2 : Télécom ParisTech - CNRS LTCl**

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Bloch

### **Equipe 3 : Telecom Bretagne Technopole Brest**

Responsable de l'équipe : M. Christian Person

### **Equipe 4 : Health Protection Agency Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards - didcot**

Responsable de l'équipe : Mme Azadeh Peyman

### **Equipe 5 : China Academy of Telecommunication Research EMC lab, Beijing**

Responsable de l'équipe : M. Tongning Wu

---

# Résumé AlloFatTox - 2012\_2\_156

---

**Responsable scientifique** : M. Robert Barouki

**Organisme** : Inserm-Université Paris Descartes Inserm UMR-S 747, Paris

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Analyse innovante de la cinétique et de la dynamique des Polluants Organiques Persistants par greffe de tissu adipeux

---

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 1 - Étude des effets aux faibles doses des agents reconnus comme cancérigènes à fortes doses (catégories 1 et 2A du CIRC) et/ou en cumuls d'exposition

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

L'objectif du projet est de mettre au point une méthode originale permettant de détecter, de quantifier et d'évaluer les conséquences d'une redistribution de polluants organiques persistants (POPs) d'un territoire adipeux (TA) vers d'autres territoires et d'autres tissus. Les méthodes actuelles reposent sur une exposition globale donnant lieu à une évaluation cinétique et dynamique. Dans ce projet, notre objectif est de partir d'un territoire adipeux contaminé et d'étudier la cinétique et les conséquences d'une redistribution des polluants dans les autres tissus: TA, foie, cerveau, placenta ... et le foetus. Ces données sont importantes en ce qui concerne notamment la gestation, l'amaigrissement. A ce stade, notre objectif est d'utiliser une technique d'allogreffe d'un TA contaminé dans un animal non exposé, d'étudier les conséquences métaboliques de cette intervention, d'analyser la redistribution des polluants dans l'organisme hôte et de modéliser celle-ci. La preuve de principe se fera en étudiant un mélange de POPs cancérigènes comprenant la dioxine, TCDD (TetraChloroDibenzoDioxine) et plusieurs polychlorobiphényles (dont les PCB 126 et 153).

---

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

Ce type d'approche n'existe pas à notre connaissance. Nous savons que le TA peut très simplement être prélevé d'un animal ou d'un individu, éventuellement maintenu plusieurs jours en culture puis greffé au même individu ou à un animal syngénique (allogreffes) sans rejet ni dommage pour l'organisme. Nous avons déjà pratiqué ce type d'allogreffe chez la souris et démontré que 4 semaines après la greffe, le greffon est néo-vascularisé et fonctionnel. Nous pourrions donc aborder très directement la redistribution des POP à partir d'un territoire adipeux et compléter les connaissances actuelles dans ce domaine. L'exposition sera celle d'un mélange, mais nous pourrions évaluer les cinétiques pour chacun des polluants et les comparer. L'originalité de l'étude est d'évaluer les effets d'une exposition à partir d'un territoire interne. Les implications à terme sont de mieux interpréter la charge en polluants présente dans le TA et les flux de ce dernier avec les autres compartiments de l'organisme.

---

### Argumentation du choix des questions

Étude des effets aux faibles doses des agents reconnus comme cancérigènes à fortes doses (catégories 1 et 2A du CIRC) et/ou en cumuls d'exposition: nous étudierons des molécules classés par les CIRC en catégorie 1 (dioxines), utilisés comme contaminants d'un TA greffé à des souris non contaminées; elles exerceront ainsi leur toxicité à faibles doses.

Les résultats seront pertinents car obtenus à partir d'une méthode originale qui n'a jusqu'à présent jamais été utilisée en toxicologie (allogreffe de tissu contaminé) et aboutiront à la meilleure compréhension des phénomènes de libération de polluants provenant d'une source unique.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

1 -Obtention d'un TA contaminé selon 2 protocoles. a) Contamination de souris avec de la TCDD, un PCB ou un mélange TCDD/PCB et b) Contamination du TA ex-vivo, par les mêmes polluants, avant la greffe, de sorte à obtenir des concentrations proches de celles mesurées au sein d'une population exposée de manière chronique (R. Barouki/X.Coumoul/CDD). Partie analytique réalisée par le LABERCA (JP Antignac, spectrométrie de masse (basse et haute résolution, simple ou en tandem, quadripolaire ou magnétique, couplée à la chromatographie liquide ou en phase gazeuse). Choix entre protocoles a et b en fonctions des premiers résultats.

Calendrier prévu: 0 - 12 mois.

2 -Greffe du TA contaminé (C Forest, Ph Noirez) et suivi de la libération des POPs à court (1 semaine), moyen (3-4 semaines) et long terme (3 mois). Partie analytique réalisée par le LABERCA. Les échantillons testés seront notamment le sang, le TA, le foie, le cerveau, le placenta ainsi que les foetus chez la souris gestante. En parallèle, les paramètres métaboliques de stockage et libération d'énergie du TA et du foie seront étudiés (C. Forest/P. Noirez) ainsi que les paramètres inflammatoires de ces tissus (K Clément). Les bio-marqueurs d'exposition de ces tissus seront quantifiés par qRT-PCR (R.Barouki/X.Coumoul).

Calendrier prévu: 12 - 30 mois.

3 - Modélisation de la libération des polluants: expertise de Claude Emond à partir des premiers résultats (18 - 36 mois)

4 - Communications et publications : 30 - 36 mois

#### 4. Membres participants au projet

##### **Equipe 1 : Inserm-Université Paris Descartes Inserm UMR-S 747, Paris 06**

Responsable de l'équipe : M. Robert Barouki

##### **Equipe 2 : ONIRIS Nantes**

Responsable de l'équipe : M. Bruno Le Bizec

##### **Equipe 3 : INSERM CRC Inserm U872. - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Joan Tordjman

##### **Equipe 4 : Université de Montréal Montréal**

Responsable de l'équipe : M. Claude Emond

---

# Résumé BPASubstitutifs - 2012\_2\_093

---

**Responsable scientifique** : M. René Habert

**Organisme** : Université Paris Diderot CEA/INSERM U566 - UMR Gamétogenèse et Génotoxicité - Fontenay-aux-Roses

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Analyse de l'innocuité des substituts du Bisphénol A sur le testicule fœtal humain

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 3.1 - Etude des effets des perturbateurs endocriniens (notamment les nonylphénols)

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

En utilisant un système original de culture organotypique de testicules foetaux humains, notre laboratoire (laboratoire de Développement des Gonades) a récemment démontré, dans le cadre du projet ANSES 2010-2013 BPA-Testis (Responsable Virginie Rouiller-Fabre), que le bisphénol A (BPA) diminue la production des deux principales hormones testiculaires responsables de la masculinisation au cours du développement (données soumises à publication). Une concentration de BPA de 10nM, qui est la concentration moyenne retrouvée dans l'organisme, est suffisante pour diminuer la production de testostérone et d'InsI3 par testicule fœtal humain en culture organotypique. Des concentrations voisines de BPA sont délétères sur le testicule de souris en culture alors qu'il faut des doses largement supérieures (10microM) pour observer un effet avec des testicules foetaux de rat. Ces données majeures nous incitent à précipiter la demande d'un nouveau financement pour évaluer au plus vite l'innocuité des substituts du BPA auxquels seront très prochainement exposées les populations.

En utilisant ce même modèle de culture organotypique qui permet de conserver les interactions cellulaires et qu'a développé notre équipe au cours des 20 dernières années, nous proposons tout d'abord d'analyser l'effet de plusieurs substituts à différentes doses dans le modèle murin. Puis la nocivité/innocuité des substances les plus pertinentes sera mesurée dans le testicule fœtal humain. Cette dernière approche est possible grâce la collaboration historique de notre laboratoire avec le Service de Gynécologie/Obstétrique de l'Hôpital Antoine Béclère (R. Frydman/A Benachi).

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

Au cours des dernières décennies, les inquiétudes vis-à-vis des changements survenus dans l'environnement et de leurs conséquences possibles sur la fonction de reproduction humaine et animale se sont amplifiées. Un faisceau d'arguments expérimentaux, épidémiologiques et cliniques suggèrent que les perturbateurs endocriniens, dont le nombre et la concentration augmentent sans cesse dans l'environnement, exercent un effet délétère sur les fonctions testiculaires. La période de vulnérabilité du testicule correspond au développement fœtal pendant lequel ont lieu la programmation de la spermatogenèse et la masculinisation de l'individu.

Parmi les perturbateurs endocriniens susceptibles d'exercer un effet délétère, les plastifiants et en particulier, le bisphénol A (BPA), ont été incriminés. De très nombreux dosages du BPA ont été effectués dans différents liquides biologiques (sang, urine, salive, liquide amniotique...) et la concentration moyenne de BPA est de 1 à 3 ng/mL (4 à 13 nM). Elle est plus importante chez les femmes enceintes (10 à 30 nM). Cependant les effets directs du BPA sur le développement du testicule fœtal n'ont jamais été documentés chez l'Homme.

Depuis de nombreuses années, le système de culture organotypique qui préserve l'architecture testiculaire et les communications intercellulaires nous est apparu comme la seule approche expérimentale permettant de maintenir le développement du testicule foetal in vitro. Nous avons mis au point cette technique et montré qu'elle permet de reproduire in vitro le développement morphométrique, fonctionnel et moléculaire des cellules de Leydig, de Sertoli et des cellules germinales. Nous avons maîtrisé ce système dans 3 espèces : le rat, la souris et l'espèce humaine. Cette expertise est unique au monde.

Le système de culture organotypique de testicule foetal s'est révélé être un outil très puissant pour étudier les effets directs des perturbateurs endocriniens sur le développement et les fonctions du testicule foetal. Il permet d'étudier précisément l'effet direct d'une dose donnée en s'affranchissant du métabolisme systémique. Outre la réduction du nombre d'animaux sacrifiés, il s'agit du seul modèle qui permet d'analyser expérimentalement l'effet de toxiques chimiques dans l'espèce humaine.

### Argumentation du choix des questions

---

Il s'agira d'analyser les effets des substances de remplacement du BPA sur le développement et les fonctions du testicule foetal humain avec un screening préalable utilisant la souris. Notons que la culture organotypique permet la comparaison fine des doses efficaces.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Première et deuxième années :

Evaluation de l'effet de plusieurs substituts du BPA dans le modèle murin (BPS, BPF et autres substituts proposés par l'ANSES). Il est important de souligner que ce projet repose sur une interaction forte avec l'ANSES pour choisir les substituts les plus pertinents en fonction des impératifs de l'industrie. Des doses allant de 1 à 100 nM seront utilisées. La sécrétion de testostérone sera mesurée dans le milieu de culture de testicules foetaux explantés à 12,5 jours post-conception. C'est un stade de développement comparable aux testicules foetaux humains issus d'IVG qui seront utilisés en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> années et c'est un stade sensible au BPA (nos données soumises).

Deuxième et troisième années:

Choix de 3 substituts qui se seront révélés sans effet chez la souris et analyse de leur effet sur la sécrétion de testostérone par le testicule foetal humain en culture organotypique.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Université Paris Diderot CEA/INSERM U566 - UMR Gamétogenèse et Génotoxicité**  
Responsable de l'équipe : M. René Habert

**Equipe 2 : Hopital Antoine Beclere - Clamart**  
Responsable de l'équipe : Mme Alexandra Benachi

---

# Résumé CHEMIX - 2012\_2\_171

---

**Responsable scientifique** : M. Bernard Jégou

**Organisme** : INSERM Université de Rennes 1 - Rennes

---

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Effets combinés de mélanges d'anti-androgènes chez l'homme

---

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 3.1 - Etude des effets des perturbateurs endocriniens (notamment les nonylphénols)

ACHIM 3.3 - Développer des méthodes d'essai permettant de mieux connaître les effets des perturbateurs endocriniens

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

After decades of researches on a chemical-by-chemical basis, agencies have begun to consider cumulative risk of chemicals. This results from the fact that humans are exposed to multiples chemicals and agents of different origins. In recent years, it has become clear that continuation of a focus on single chemicals is likely to underestimate risks that arise from exposure to several chemicals simultaneously, and this has motivated calls for taking account of mixture effects in risk assessment and epidemiology (1). However, efforts of defining real world conditions that lead to real world exposures to combinations of chemicals relevant to humans are in their infancy. In particular, the "something from nothing" (mixture effects vs no effects of individual compounds) phenomenon has never been shown to apply to human tissues. With doubts cast on the relevance of the rat as a model for human effects, work with the human testis has assumed high relevance and urgency. More than 8% of all chemicals have been identified as anti-androgens, including certain phthalates, widely used as plasticizers, pesticides and various other chemicals found in food and consumer products. This is of concern because steroidal androgens are key regulators of male sexual differentiation and that disruption of androgen action may lead to a 'testicular dysgenesis syndrome' (TDS, 2). The project aims at assessing for the first time whether mixed anti-androgenic chemicals produce joint effects in the human testis from fetal age to adulthood.

1 Council conclusions on combination effects of chemicals, 2988th Environment Council meeting 22

December 2009, [http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms\\_data/docs/pressdata/en/envir/112043.pdf](http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/envir/112043.pdf)

2 Sharpe RM, Skakkebaek N. 2008 Fertil Steril 89, e33-8

---

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

Joint effects of environmental chemical mixtures have not yet been documented in humans.

---

### Argumentation du choix des questions

Nothing is known about the direct effects of chemical mixtures in humans.

Several thousands of chemicals in the EU market alone fall into the category of anti-androgenic endocrine disruptors.

Any suppression of steroidal androgens leads to alterations of the male sexual differentiation; there are major concerns about male reproductive health.

---

### Description des méthodes mises en œuvre

Fetal testis assay: first trimester human fetuses (CHU Rennes, authorization Agence de la Biomédecine (AB)). Recovered testes are cut into pieces, cultured in culture inserts placed in companion plates (3). Each

well is filled with medium supplemented with human chorionic gonadotrophin. Exposure of the testes to the mixtures of interest starts after 24h of culture. The media are collected every 24h until 72h.

Adult testis assay: adult testes (CHU Rennes, authorizations CPP Rennes and AB) are cut and cultured onto PET inserts in well plates (4) . Control explants are cultured in a media containing 0.1 % DMSO and the treated explants receive the mixture of interest at different concentrations. The media are collected after whether 24h or 48h and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Analyses and genomics: a unique range of techniques will be applied: designing of the chemical mixtures, measurements of testicular hormones and other in situ techniques, and toxicogenomic techniques as recently used (5,6).

First year: preliminary trials and calibration of the mixtures. Suitable chemicals (phthalates, anti-androgenic pesticides, pharmaceuticals such as aspirin and paracetamol) will be selected for inclusion in the tested mixture. Next, doses will be chosen that are without effect in the test system. An important consideration will be the biological variation of responses with assay endpoints. This will influence how many chemicals will have to be combined to produce a measurable combination effect, which will be predicted on the basis of the available information. First trials with single mixture components will ascertain whether responses are indeed absent. Selected combinations will also be tested.

Second and third year: development of the experiments with full physiological and toxicogenomic assessments. This will involve testing of a carefully selected and evaluated mixture, with multiple endpoints including hormone secretion, gene expression profiles and proteomics.

3 Nicolas-Nicolaz C, (...), Jégou B. 17th European Testis Workshop, Djurönäset, 2012

4 Desdoits-Lethimonier C, (...), Jégou B. 2012 Hum Reprod Mar 8 [Epub ahead of print]

5 Chauvigné F, (...), Jégou B. 2011 PLoS One 6, e27172

6 Chalmel F, (...), Jégou B, Primig M. 2007 Proc Natl Acad Sci USA 104, 8346-51

#### **4. Membres participants au projet**

---

##### **Equipe 1 : INSERM Université de Rennes 1 - Rennes**

Responsable de l'équipe : M. Bernard Jégou

##### **Equipe 2 : Brunel University, , United Kingdom - Uxbridge**

Responsable de l'équipe : M. Andreas Kortenkamp

---

# Résumé CHOPPI - 2012\_2\_132

---

**Responsable scientifique** : M. Pascal Andujar

**Organisme** : CHI Créteil 40 avenue de Verdun - CRETEIL

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

---

Bronchopneumopathie chronique obstructive et impact socio-professionnel (CHOPPI)

---

## 2. Questions à la recherche

---

SHS 5.1 - Etude des mécanismes et dispositifs de compensation (non nécessairement financière) en réponse à des situations de risques

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

L'objectif principal de ce projet est d'analyser l'impact socio-professionnel des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) professionnelles, en fonction notamment des secteurs ou activités identifiés à risque. Il doit aussi permettre de définir des critères pour mieux évaluer la pénibilité et l'aptitude au travail des sujets ayant une BPCO professionnelle.

---

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

---

La BPCO est une maladie respiratoire chronique très fréquente et en progression (5% de la population française, soit 3 millions de sujets), conduisant à une insuffisance respiratoire chronique sévère. A côté des BPCO post-tabagiques, la fraction de risque attribuable aux étiologies professionnelles est de 15 à 19%, plusieurs secteurs ou activités professionnels à haut risque de BPCO ayant été identifiés. Malgré la fréquence importante des BPCO professionnelles, leur impact socio-professionnel est très peu documenté. La définition de la pénibilité du travail est une thématique d'actualité. Elle a un retentissement socio-professionnel potentiellement important : pendant la vie professionnelle, l'aptitude au travail est une problématique importante pour le médecin du travail du fait du nombre élevé de BPCO diagnostiquées souvent tardivement ; en fin de carrière, la BPCO (en dépit de sa gravité) ouvre exceptionnellement droit à une retraite anticipée dans le cadre réglementaire actuel. Il existe un contraste très important entre le nombre annuel de cas incidents de BPCO professionnelles (51000 à 76500 cas en France, cf rapport Diricq 2008) et le nombre très faible de cas reconnus en MP susceptibles de bénéficier de cette retraite anticipée. Ces éléments incitent à présenter une recherche sociologique spécifique, afin d'évaluer l'impact socio-professionnel de la BPCO professionnelle chez ces patients et de proposer des outils d'évaluation de la pénibilité utiles pour aider le médecin du travail (en cas de maintien dans l'emploi) ou les partenaires sociaux et les Pouvoirs publics dans la définition de cas justifiant d'être ajoutés à ceux bénéficiant d'une retraite anticipée.

Le projet CHOPPI est original et ambitieux, car il porte sur une thématique de recherche Santé-Travail peu étudiée et sans équivalent sur le plan national ou international.

Il constitue une extension d'un programme de recherche multicentrique français sur les BPCO professionnelles en population générale, qui comporte 3 autres volets :

- étiologique (BPROFETIO) financé par l'ANSES (CRD 2009-28/ 33),
- biologique (MB2PROF) financé par l'ANSES (APR EST 2009-101),
- impact clinique (BPROFRISK, demande de financement PHRC 2012).

Ce projet propose une approche multidisciplinaire, translationnelle et innovante, afin de mieux appréhender

l'impact socio-professionnel de la BPCO. Elle devrait, d'une part, aboutir à une meilleure prise en charge socio-professionnelle (évaluation de la pénibilité et de l'aptitude au travail en fonction des secteurs d'activité ou postes de travail) et, d'autre part, contribuer à une meilleure maîtrise des facteurs professionnels en cause (incluant l'identification des secteurs d'activité ou postes de travail justifiant d'un dépistage précoce de la maladie).

#### Argumentation du choix des questions

Ce projet répond à des questions de recherche sur les « inégalités sociales de santé » concernant une maladie invalidante très fréquente en France (la BPCO), avec une composante professionnelle régulièrement sous-estimée ou très peu évaluée (que ce soit sur le plan étiologique ou du retentissement).

#### Description des méthodes mises en œuvre

Le projet est ciblé sur l'impact socio-professionnel de la BPCO professionnelle. L'approche cas-témoins en population hospitalière doit permettre, d'une part de déterminer les secteurs ou activités à risque de BPCO, et d'autre part de comparer l'impact socio-professionnel des BPCO professionnelles à celui d'une population témoin non BPCO hospitalière appariée sur l'âge, le sexe et l'hôpital de recrutement. Le recrutement des cas de BPCO est déjà financé dans le cadre du programme BPROFETIO, consistant à rechercher systématiquement des expositions professionnelles chez les sujets BPCO âgés de 40 à 80 ans, à partir de l'expertise du curriculum laboris. Il est attendu un effectif de 1500 cas. Fin 2011, 1156 sujets BPCO éligibles ont été repérés dont 648 déjà interrogés et inclus. La moitié des cas ont une BPCO très sévère. La présente demande de financement concerne le recrutement des sujets témoins hospitaliers à partir des 6 hôpitaux inclus dans le programme (1500 sujets témoins) et l'approche qualitative de type socio-anthropologique (entretiens semi-directifs, récits de pratiques, récits de vie) qui concernera environ 100 sujets (15 à 20 par centre) sur un échantillon de cas représentatifs des difficultés rencontrées par secteur d'activité ou postes de travail (environnement et conditions de travail, carrières professionnelles, milieu de vie, notamment).

#### 4. Membres participants au projet

##### **Equipe 1 : CHI Créteil - CRETEIL**

Responsable de l'équipe : M. Pascal Andujar

##### **Equipe 2 : Université Bordeaux Segalen Centre Inserm U897 - Bordeaux**

Responsable de l'équipe : M. Patrick Brochard

##### **Equipe 3 : CHRU Service de Pathologie professionnelle, CHRU Côte de Nacre - CAEN**

Responsable de l'équipe : Mme Bénédicte Clin-Godard

##### **Equipe 4 : GHH - Montivilliers**

Responsable de l'équipe : M. Antoine Gislard

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

Responsable de l'équipe : M. Christophe Paris

##### **Equipe 6 : Médecine du travail - Lille**

Responsable de l'équipe : M. Paul Frimat

##### **Equipe 7 : CHU Nancy Centre de Consultations de Pathologie Professionnelle - Vandoeuvre Les Nancy**

Responsable de l'équipe : M. Christophe Paris

##### **Equipe 8 : ISPED Université Bordeaux Segalen - BORDEAUX**

Responsable de l'équipe : M. Bernard Cherubini

---

# Résumé EPICAP - 2012\_2\_129

---

**Responsable scientifique** : Mme Florence Menegaux

**Organisme** : INSERM U1018 - Equipe 6 16 av. Paul Vaillant Couturier - Villejuif Cédex

---

## 1. Titre

## Projet complet

24 mois

Rôle des facteurs environnementaux, professionnels et génétiques dans les cancers de la prostate

---

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 3.1 - Etude des effets des perturbateurs endocriniens (notamment les nonylphénols)

CANC 1 - Interactions gènes/environnement : impact des facteurs de risque environnementaux, professionnel et comportementaux en fonction des prédispositions génétiques

CANC 7 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales ou professionnelles subies tout au long de la vie.

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

L'objectif général du projet EPICAP est d'étudier le rôle des facteurs environnementaux, professionnels et génétiques dans la survenue des cancers de la prostate.

Les objectifs spécifiques concernent plus particulièrement :

- (1) le rôle du travail de nuit ou avec des horaires atypiques ainsi que celui des perturbateurs endocriniens (pesticides organochlorés, PCBs, dioxines,...),
- (2) le rôle des polymorphismes des gènes impliqués dans le rythme circadien et le métabolisme des xénobiotiques,
- (3) le rôle des interactions gène-environnement avec les facteurs environnementaux et professionnels d'intérêt.

---

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

Le cancer de la prostate est un problème majeur de santé publique de part sa forte augmentation d'incidence, sa morbidité importante en termes de séquelles urologiques, digestives et sexuelles et son étiologie encore très largement inconnue. Malgré cela, il n'existe aucune étude en France métropolitaine visant à rechercher de nouveaux facteurs de risque, notamment environnementaux et professionnels, de ce cancer.

Son originalité et son caractère novateur reposent sur le choix des questions de recherche notamment l'étude du rôle des perturbateurs endocriniens et du rôle du travail de nuit dans les cancers de la prostate. En effet, ces 2 thématiques de recherche sont encore très peu développées au niveau national et international. Quelques études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que des composés chimiques comme les pesticides organochlorés, les polychlorobiphényles et les dioxines pourraient influencer le développement, la progression et/ou la susceptibilité individuelle au cancer de la prostate. En effet, ces composés peuvent se fixer sur des récepteurs hormonaux et perturber ainsi le système endocrinien par des effets biologiques œstrogéniques ou anti-androgéniques.

L'hypothèse selon laquelle le travail de nuit ou en horaires décalés pourrait augmenter le risque de cancer, par suppression de la production nocturne de mélatonine entraînant un déséquilibre hormonal, a été initialement observée dans le cancer du sein et a également été récemment observé dans le cancer de la prostate dans 2 études sur 3.

## Argumentation du choix des questions

---

L'objectif général d'EPICAP est d'étudier le rôle de facteurs environnementaux, professionnels et génétiques des cancers de la prostate. Ce projet s'intègre dans l'AXE 2 et se rattache à deux questions à la recherche présentes dans la thématique « Cancers ».

## Description des méthodes mises en œuvre

---

EPICAP est une étude cas-témoins réalisée en population générale dans le département de l'Hérault. Les cas éligibles sont tous les nouveaux cas de cancers de la prostate diagnostiqués entre décembre 2011 et décembre 2012 chez des hommes de moins de 75 ans, résidant dans l'Hérault au moment du diagnostic. Les témoins sont des hommes, de même âge que les cas, résidant dans l'Hérault, et recrutés en population générale.

L'échantillon inclura au total 1000 cas incidents de cancers de la prostate et 1000 témoins sur une période de deux ans.

Les cas et les témoins sont interrogés en face-à-face à l'aide d'un questionnaire standardisé sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux personnels et familiaux, le mode de vie ainsi que l'historique résidentiel et professionnel complet. Un prélèvement sanguin est obtenu pour les cas et les témoins (banque de sérum et banque d'ADN).

En se basant sur un effectif de 1000 cas et 1000 témoins, cette étude permettra de détecter des OR d'au moins 2,5 pour des fréquences d'exposition de 1% chez les témoins ( $\alpha=0.05$ , puissance=0.80, test bilatéral). Pour des expositions plus fréquentes (> 5 %) l'OR minimum détectable sera de 1,6. Cette prévalence d'exposition correspond aux valeurs minimum attendues en population générale pour un grand nombre d'expositions professionnelles d'intérêt.

Une étude pilote a été réalisée en 2011 et a montré la faisabilité du protocole.

Le recueil de donnée de l'étude a déjà commencé (132 cas et 169 témoins ont déjà été inclus) et se terminera fin 2013.

Les analyses statistiques débuteront au 1er semestre 2014.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Inserm CESP UMR-S1018 - Villejuif**

Responsable de l'équipe : M. Pascal Guénel

### **Equipe 2 : Université Paris Descartes UMR-S775 - Paris**

Responsable de l'équipe : M. Pierre Laurent-Puig

---

# Résumé ERPAI - 2012\_2\_087

---

**Responsable scientifique** : Mme Sophie Achard

**Organisme** : Université Paris Descartes Faculté de pharmacie - Paris

---

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Epithélium(s) Respiratoire(s) et Polluants de l'Air Intérieur. Impact des expositions longues et répétées, aux mélanges de polluants de l'air intérieur sur des épithéliums reconstitués humains de l'arbre respiratoire.

---

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 1 - Étude des effets aux faibles doses des agents reconnus comme cancérigènes à fortes doses (catégories 1 et 2A du CIRC) et/ou en cumuls d'exposition

AIRR AIR 3 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules (COV par exemple) présents dans l'air de lieux encore peu étudiés (moyens de transports, commerces, bureaux, établissements de soins)

AIRR AIR 6 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur)

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Les polluants de l'air intérieur sont de nature variée du fait des sources diverses et nombreuses. Parmi ces polluants, les composés organiques volatils (COVs) sont largement présents dans les habitats et peuvent conduire à des effets plus ou moins sévères, allant de l'irritation de la peau et des muqueuses respiratoires, à l'apparition voire l'aggravation de pathologies allergiques et respiratoires, et enfin reconnus cancérigènes pour certains. La population générale passe en moyenne 85% de son temps dans des espaces clos (habitats, bureaux, écoles, crèches, ...) où l'omniprésence de ces polluants, à faibles doses, pose le problème des mélanges et des effets cumulatifs sur la santé. L'utilisation de méthodologies *in vitro* permet d'évaluer l'impact cellulaire et moléculaire de l'exposition à des polluants environnementaux, cependant les conditions classiques d'exposition (lignées cellulaires, cultures submergées, bullage d'un gaz dans un tampon, durée exposition, fréquence, ...) rendent ces modèles très éloignés des conditions réelles d'exposition de l'homme. Les épithéliums de l'arbre respiratoire (nez et bronches) sont la cible privilégiée à de telles agressions environnementales (1)

Notre objectif est d'étudier l'impact d'expositions air/liquide, longues et répétées, aux COVs, plus particulièrement aux BTEX (Benzène, Toluène, Ethylbenzène, Xylène) ainsi qu'au formaldéhyde, sur des épithéliums reconstitués (modèle 3D) à partir de cellules primaires humaines nasales ou bronchiques (Mucilair<sup>TM</sup>, Epithelix) de sujets sains mais aussi de sujets porteurs de pathologies respiratoires

---

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

L'originalité de notre travail réside dans le développement d'une démarche à la fois métrologique, avec la génération et le contrôle d'atmosphères chimiques et biologiques, et expérimentale avec l'application du modèle d'exposition en interface air/liquide à des polluants aériens pour des faibles doses sur des épithéliums reconstitués humains. Les points forts de nos travaux sont que ce modèle d'exposition présente une grande flexibilité à la fois au niveau des polluants étudiés, qu'au niveau du type cellulaire utilisé comme cible, et donc une très bonne applicabilité à la problématique des expositions environnementales et de la santé respiratoire. Le caractère innovant du projet proposé, repose sur l'utilisation d'épithéliums reconstitués sains et pathologiques, permettant de mimer au mieux les conditions réelles d'exposition

humaine. La comparaison des réponses inflammatoires des tissus sains et pathologiques mettra en évidence la vulnérabilité de certaines populations vis-à-vis des polluants de l'air intérieur.

### Argumentation du choix des questions

Ce projet entre dans le champ de la santé environnementale en lien avec la pollution de l'air. La population générale passe plus de 85% de son temps dans des espaces clos (habitats, écoles, crèches, bureaux, ...) ou semis clos (moyens de transports, ...). Certains agents chimiques, dont les COVs, omniprésents de l'air intérieur sont classés cancérigènes par le CIRC lorsqu'ils sont présents à fortes doses dans l'environnement (formaldéhyde : cancer du nasopharynx, benzène : leucémies, ...). Le risque pour la santé est souvent la dose, mais l'exposition individuelle représentée par le temps de contact et la fréquence, est un facteur important à prendre en compte pour étudier de tels agents chimiques à faibles doses en cumuls d'exposition.

### Description des méthodes mises en œuvre

Ce projet fera appel à des techniques métrologiques pour la génération et le contrôle des atmosphères, mais aussi biochimiques, immunologiques et de biologie moléculaire pour l'évaluation de l'impact des expositions sur les épithéliums. Les épithéliums reconstitués, sains ou pathologiques (rhinite allergique ou asthme) seront exposés en interface Air/Liquide à des atmosphères contrôlées chargées en COVs à des concentrations de l'ordre du ppb ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) grâce au VSS (Vitrocell Spiking System) instrument développé par la société Vitrocell System (Allemagne) pour notre problématique. Nous ciblerons, pour nos essais, les niveaux de polluants trouvés après mesurage au domicile d'enfants franciliens entrant dans le suivi de notre cohorte PARIS (2) (Laboratoire de Santé Publique et Environnement, EA 4064). L'impact des polluants sera évalué par la mesure de l'intégrité tissulaire (TEER, résistivité trans épithéliale), la réponse inflammatoire [cytokines produites (ELISA) et synthétisées (RT PCR)], la clearance mucociliaire et la production de mucus (histo-immunologie, western blot) après chaque exposition et plusieurs semaines (3 à 4) après exposition.

## 4. Membres participants au projet

### **Equipe 1 : Université Paris Descartes Faculté de pharmacie - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Sophie Achard

### **Equipe 2 : VITROCELL Systems GmbH - Waldkirch**

Responsable de l'équipe : M. Tobias Krebs

### **Equipe 4 : Epithelix Sarl Epithelix Sarl -,Genève,Suisse**

Responsable de l'équipe : M. Samuel Constant

---

# Résumé EvalChlore - 2012\_2\_078

---

**Responsable scientifique** : M. Philippe Humeau

**Organisme** : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment - Nantes

---

## 1. Titre

## Projet complet

24 mois

Etude des émissions de sous-produits de chloration dans les ambiances des piscines couvertes – Mise au point d'une méthode de mesure et d'analyse de l'influence des paramètres opératoires sur un bassin de référence.

---

## 2. Questions à la recherche

AIR 5 - Identifier les effets d'exposition (notamment des maîtres-nageurs, sauveteurs) de l'exposition aux sous-produits de la chloration (hydrate de chloral, acides haloacétiques et trihalométhanes) liés au traitement des eaux récréatives (eaux de piscines, eaux de mer en bassin fermé...)

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

De nombreuses études épidémiologiques ont montré l'impact sur la santé de la présence de sous-produits de chloration (THM, NCl<sub>3</sub>) dans les airs d'ambiance des piscines, en particulier celle des maîtres-nageurs, en provoquant des irritations des yeux et des voies respiratoires supérieures ainsi que de l'asthme. Les concentrations en sous-produits dans l'air dépendent du renouvellement d'air et du potentiel d'émission de ces molécules par les eaux de piscine (concentration dans l'eau, agitation par les baigneurs...). Ces molécules sont des sous-produits de la désinfection chlorée de l'eau. En effet, le chlore réagit avec la matière organique, formant des sous-produits halogénés, et avec l'urée pour former des mono-, di- et trichloramine. Pour limiter la présence de ces substances dans l'eau, il peut être proposé des appoints d'eau plus importants ou la mise en place de procédés de traitement sur la recirculation d'eau de piscine. Pourtant, certains problèmes persistent dans les ambiances malgré la mise en place de ces préconisations et de ces matériels. L'objectif de ce programme de recherche est de valider une méthode de mesure des différentes espèces des sous-produits chlorés dans l'air et dans l'eau. Cette approche a pour but d'établir une corrélation entre les concentrations en molécules indésirables dans les différentes phases, afin de pouvoir déterminer l'exposition à ces sous-produits de chloration en fonction des conditions de mise en œuvre (géométrie de piscine, renouvellement d'air, concentration en urée et en chlore...).

---

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

L'ambition du programme est d'établir une relation entre l'occurrence des précurseurs (urée, chlore, carbone organique), les conditions d'exploitation (pH, apport d'eau et d'air neuf, agitation de l'eau) et l'exposition aux sous-produits de chloration dans l'air et dans l'eau des eaux récréatives en espace clos. Cet objectif nécessite la mise en place d'une méthodologie basée sur deux approches complémentaires. La première est relative à l'élaboration d'un protocole de mesure adapté permettant de quantifier les différentes espèces chlorées dans l'air et dans l'eau. Une attention particulière sera donc portée sur le mode de prélèvement de l'échantillon gazeux (chambre de flux) et sur les méthodes de mesure des phases liquide et gazeuse (chromatographie ionique, MIMS...). Le deuxième axe de recherche s'articule autour du couplage entre l'hydrodynamique du bassin dans son environnement et la chimie du chlore (réactions et transferts liquide/gaz), à partir de mesures réalisées dans une piscine dédiée à l'expérimentation. Le caractère innovant de ce projet est donc d'élaborer une approche prédictive de l'émission de sous-produits de chloration dans les ambiances de piscines confinées, à partir d'expérimentations en grandeur

réelle tenant compte de tous les paramètres influents. Cette méthodologie pourra ensuite être utilisée pour évaluer l'effet des traitements de déchloration. Les modèles développés pourraient également, à plus long terme, être utilisés pour prédire l'efficacité d'un traitement sur un site donné.

### Argumentation du choix des questions

---

L'étude doit permettre de déterminer l'impact des conditions d'exploitation des systèmes de désinfection au chlore des eaux récréatives en bassin fermé sur l'émission de sous-produits de chloration dans les ambiances. Il sera alors possible d'identifier les facteurs pertinents pour expliquer l'efficacité des procédés de traitement (tels que les déchloramineurs) visant à limiter les émissions gazeuses dangereuses.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Les méthodes analytiques utilisées seront adaptées aux techniques de prélèvement d'eau et de gaz (prélèvement par chambre de flux adapté des prélèvements de gaz odorants de manière à déterminer l'émission surfacique). Différents protocoles analytiques seront élaborés (chromatographie ionique, MIMS) et comparés avec les méthodes traditionnelles de mesure des concentrations en chloramines et en composés halogénés (chlore combiné). Afin d'estimer la précision des procédures mises en œuvre, l'utilisation de trichloramine synthétisée et l'approche par bilan matière seront étudiées. Seront également employées les méthodes de génie des procédés avec approches expérimentales (traçage des Distributions de Temps de Séjour, modélisation en réacteurs idéaux) afin d'une part d'estimer le comportement hydrodynamique du bassin étudié en fonction des conditions opératoires (détermination des volumes de court-circuit ou de volume mort), et d'autre part d'associer les mécanismes de transfert liquide/gaz au moyen d'une molécule modèle (chloroforme) qui est aussi une substance d'intérêt dans le cadre de ce programme.

Les essais seront réalisés sur une piscine d'expérimentation de 40 m<sup>3</sup> avec environnement contrôlé (vitesse du flux d'air), dont dispose le site du CSTB de Nantes.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment - Nantes**

Responsable de l'équipe : M. Philippe Humeau

### **Equipe 2 : Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes,**

Responsable de l'équipe : M. Nicolas Cimetiere

---

# Résumé EXPO@LYON - 2012\_2\_115

---

**Responsable scientifique** : Mme Amélie Massardier-Pilonchery

**Organisme** : UMRESTTE - Lyon Cedex 08

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

---

Exposition aux champs électromagnétiques des professionnels en bibliothèque et médiathèque

---

## 2. Questions à la recherche

---

RFES 3.1 - études de faisabilité et études épidémiologiques au sein de populations particulièrement vulnérables ou exposées aux champs électromagnétiques (enfants, femmes enceintes, travailleurs, riverains d'émetteurs)

RFES 6.2 - quantification des expositions individuelles

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

Les réseaux sans fil sont actuellement de plus en plus employés, le WiFi est une technique de réseau informatique sans fil à haut débit, particulièrement intéressante et fréquente dans les lieux recevant du public, tels que les bibliothèques, médiathèques...

En parallèle du développement de ses réseaux, des craintes quant à son innocuité et parfois, des plaintes somatiques sont apparues. De nombreuses questions restent posées notamment sur la multiplication des sources d'ondes électromagnétiques et l'évaluation des expositions, aussi bien par les salariés que par les services de santé au travail.

Le projet EXPO@LYON se propose de mener une étude épidémiologique descriptive de l'exposition professionnelle en bibliothèque ou médiathèque aux champs électromagnétiques. Grâce à la participation du service de santé au travail de la Ville de Lyon, le projet pourra être mené dans différentes bibliothèques/médiathèques. Elle fait suite à une étude exposimétrique sur un site de quelques salariés. Ce projet permettra donc de décrire précisément les conditions d'exposition aux champs électromagnétiques pour différents postes de travail.

---

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

---

De précédentes études se sont principalement intéressées à l'exposition dans des gammes de fréquences restreintes, associées à une source particulière.

Dans ce projet, on s'intéressera à l'exposition à des sources multiples (wifi, téléphonie, portique de sécurité...) dans toute la gamme de fréquence du statique aux hyperfréquences. Les compétences complémentaires des partenaires permettront de s'assurer de la qualité métrologique des mesures d'exposition (choix des dispositifs et configurations de mesure) et de la pertinence des analyses de données (choix des indicateurs, méthodes de traitement).

---

### Argumentation du choix des questions

---

Le projet permettra de définir les sources et les conditions d'exposition en bibliothèques/médiathèques. Nous aborderons la question de l'évaluation d'un lien épidémiologique entre l'exposition objective et d'éventuels symptômes d'hyper-sensibilité-électromagnétique dans cette population professionnelle. L'association des compétences en épidémiologie des risques professionnels et en métrologie de la mesure permettront d'aborder ces questions de façon complémentaire en apportant la rigueur métrologique nécessaire à l'enquête épidémiologique et la portée sanitaire aux mesures d'exposition.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

### REPERAGE POSTES DE TRAVAIL (Durée : 6 mois)

Quinze bibliothèques/médiathèques sont susceptibles de constituer les sites d'investigation du projet. La première étape consistera à procéder au repérage des lieux, des caractéristiques de chaque site et de leurs sources d'exposition, des profils de poste des employés. A l'issue de cette phase, des sites seront sélectionnés permettant d'assurer une étude à la fois représentative des différentes configurations et de créer des groupes homogènes d'exposition.

### ELABORATION PROTOCOLE DE MESURE ET TEST (Durée : 6 mois)

La deuxième phase visera l'élaboration des protocoles d'étude tant au niveau épidémiologique qu'expérimental. Une attention particulière sera portée au test de différentes solutions technologiques et configurations de mesures (dosimètres, antennes, etc.). Une analyse des indicateurs d'exposition sera effectuée à cette étape, afin d'orienter le choix des protocoles de mesures.

### ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET MESURES D'EXPOSITION (Durée : 12 mois)

La phase d'étude proprement dite concernera l'exposition de professionnels aussi bien en termes de cartographie que d'exposition individuelle tenant compte du poste de travail et des déplacements des salariés. En parallèle des mesures, un questionnaire comportant des questions professionnelles et de santé sera proposé afin d'analyser au mieux les expositions.

### TRAITEMENT DONNEES (Durée ; 12 mois)

Lors de la dernière phase, impliquant l'ensemble des partenaires, les données seront traitées et analysées. Des analyses statistiques standard (régression logistique) seront réalisées sur les mesures d'exposition et les taches effectuées, les éventuels signes cliniques rapportés par les sujets.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : UMRESTTE Lyon**

Responsable de l'équipe : Mme Amélie Massardier-Pilonchery

### **Equipe 4 : CSTB - Saint Martin d'Hères**

Responsable de l'équipe : M. Christophe Martinsons

Supérieur hiérarchique de l'équipe :

### **Equipe 5 : Service de Médecine Préventive - Lyon**

Responsable de l'équipe : Mme Sophie Croidieu

### **Equipe 6 : Université Joseph Fourier - St Martin d'Hères**

Responsable de l'équipe : M. Fabien Ndagijimana

### **Equipe 7 : UJF Filiale - Gières**

Responsable de l'équipe : M. Alain Monard

---

# Résumé Impactance - 2012\_2\_028

---

**Responsable scientifique :** M. Pascal Simonet

**Organisme :** École Centrale de Lyon Laboratoire Ampère, UMR CNRS 5005 - Ecully

---

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Evolution de l'antibiorésistance dans le sol. Impact d'un amendement au champ par des molécules antibiotiques sur la diversité des mécanismes de résistance, le nombre de copies de ces gènes, leurs potentialités de dissémination et la structure des communautés microbiennes du sol.

---

## 2. Questions à la recherche

ABIO 4 - Dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement

SOLS 3 - Caractérisation de l'exposition humaine aux contaminants (métaux, hydrocarbures, composés chlorés, polymères, résidus de médicaments, épandage agricole) présents dans les eaux souterraines par usages des eaux à des fins domestiques (arrosage des jardins, transferts dans les plantes, lavage...)

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Le projet « Impactance » s'inscrit dans la démarche initiée par le coordinateur avec les projets AFSSET 2006, 2007 et ADEME 2010-2012 (projet Générique) sur l'antibiorésistance, sa dissémination suite aux activités anthropiques (plantes transgéniques et fumiers). Quoique informatifs sur l'impact des antibiotiques sur la microflore tellurique (3 articles en préparation) ces travaux en microcosmes doivent d'être complétés par une approche sur le terrain. Le projet « Impactance » en analysant chimiquement et microbiologiquement des échantillons de sols prélevés dans des parcelles expérimentales amendées annuellement pendant 13 ans par des solutions d'antibiotiques répondra à cette demande.

---

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

L'intérêt du projet « Impactance » est de pouvoir s'appuyer sur une solide base de travaux amont et sur une importante panoplie de technologies novatrices et performantes pour aborder le rôle de l'environnement naturel comme pourvoyeur de mécanismes de résistance aux pathogènes humains. « Impactance » combine l'intérêt d'une expertise sur la métagénomique du sol et le séquençage haut débit par le coordinateur (projet ANR « Metasoil ») à un dispositif expérimental unique au monde proposé par le partenaire canadien. « Impactance » bénéficiera de travaux antérieurs des deux partenaires sur l'antibiorésistance, avec des inventaires extrêmement détaillés des mécanismes de résistance en milieux naturels (projets AFSSET 2007 et 2008, « Metasoil » et « Générique »), des données préliminaires sur l'impact des antibiotiques sur les communautés microbiennes.

---

### Argumentation du choix des questions

Les deux premières questions concernent l'évolution qualitative et quantitative des mécanismes de résistance des procaryotes du sol suite à un amendement des sols par des antibiotiques. Qualitativement, l'objectif sera d'analyser la diversité des mécanismes en fonction de l'exposition aux molécules, de détecter les réarrangements moléculaires modifiant le spectre de résistance et les potentialités de transfert de ces gènes en ciblant notamment les éléments génétiques mobiles (plasmides, intégrons, bactériophages). Quantitativement, l'objectif visera à suivre l'évolution du nombre de copies de ces gènes en fonction de la concentration des antibiotiques dans le sol et dans une troisième question déterminer l'évolution de la structure des communautés bactériennes en prenant en compte leur potentiel de résilience. Cette dernière problématique nécessitera l'analyse chimique du devenir des antibiotiques dans le sol jusqu'à leur complète

biodégradation (ce potentiel des microorganismes sera spécifiquement étudié, constituant pour les microorganismes un mécanisme alternatif de résistance).

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Les champs expérimentaux d'AgriFood Canada à London ont été divisés en parcelles de 2 m<sup>2</sup> afin d'appliquer annuellement à ces sols un mélange des antibiotiques tylosin, sulfaméthazine et chlortétracycline à des concentrations de 0 (contrôle), 0.01, 0.1 et 1 mg/kg entre 1999 et 2004 puis dix fois supérieures entre 2004 et 2011. Des échantillons de sol ont été prélevés chaque année avant et 7 et 30 jours après chaque ajout (juin) et stockés congelés avant dosage chimique des antibiotiques et isolement sur milieux sélectifs.

Le projet « Impactance » sera exclusivement abordé par une approche métagénomique (avec mise en œuvre des prérogatives (Metasoil) pour limiter les biais d'extraction de l'ADN) sur les échantillons de sols collectés depuis 1999 en complément de l'approche sur isolats et des analyses chimiques déjà réalisées (Canada). Analyse de la diversité fonctionnelle dans les sols, de la charge en gènes de résistance et de leurs potentialités de dissémination. L'ADN métagénomique extrait des différents échantillons de sols sera séquencé par la technologie Illumina HiSeq 2000 permettant de générer plusieurs millions de lecture de séquences par canal. Les lectures de séquences obtenues seront analysées par BLASTx contre des bases de données spécialisées. En utilisant des bases de données contenant uniquement des protéines connues pour conférer une résistance à des antibiotiques (ARDB ; CARD) ainsi que des bases de données contenant des protéines liées aux éléments génétiques mobiles nous pourrions ainsi évaluer la corrélation entre la présence de gènes de résistance à des antibiotiques et de gènes impliqués dans la dissémination via des transferts horizontaux. Une approche spécifiquement adaptée à l'ADN plasmidique sera développée par les deux partenaires, soit basée sur le protocole « TRACA » (London), soit par l'isolement du metaplasmidome sur gradient de CsCl (Lyon), pour séquençage spécifique de cette partie du mobilome.

L'évolution du nombre de copies des gènes de résistance sera déterminée par PCR quantitative.

L'analyse de la diversité procaryotique des communautés bactériennes sera initialement estimée d'après les profils RISA, traités par analyse multi-variée (ACP) avant identification taxonomique sur puces à ADN disponibles au laboratoire (1400 genres) et séquençage haut débit des seuls échantillons les plus informatifs de l'effet des antibiotiques.

L'annotation taxonomique des lectures de séquences sera réalisée sur la plateforme MG-RAST basée sur la recherche de similarité de séquences entre lectures réalisées et séquences présentes dans les bases de données internationales (GenBank, EMBL, SEED).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : École Centrale de Lyon Laboratoire Ampère, UMR CNRS 5005 - Ecully**

Responsable de l'équipe : M. Pascal Simonet

### **Equipe 2 : Agriculture and Agri-Food Canada - London**

Responsable de l'équipe : M. Edward Topp

---

# Résumé INFLAREF - 2012\_2\_021

---

**Responsable scientifique** : Mme Anne-Sophie Villégier

**Organisme** : INERIS Parc technologique Alata BP 2 - Verneuil en Halatte

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**24 mois**

Effet des champs électromagnétiques GSM sur des modèles de vulnérabilité cérébrale: développement et neuro-inflammation

---

## 2. Questions à la recherche

RFES 1.1 - réponses cellulaires et moléculaires

RFES 1.4 - effets sur le développement des organismes

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

L'objectif d'INFLAREF sera l'étude des effets des champs électromagnétiques (CEM) de la téléphonie mobile (GSM 900 MHz) sur des modèles animaux de vulnérabilité cérébrale sur les paramètres du fonctionnement cérébral (tests d'anxiété, mnésique, sensorimoteur, d'habituation) et les marqueurs cérébraux (cytokines). Pour cela des rats aux stades précoces périnataux et plus tardifs de l'adolescence seront exposés à doses croissantes de CEM (niveaux environnementaux et doses fortes), à l'état sain ou en situation de neuro-inflammation induite.

---

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

L'originalité d'INFLAREF repose sur le caractère physiologique et applicable à l'humain du choix des conditions expérimentales:

- Les doses et modes d'exposition ont été choisis pour être les plus transposables possible à l'homme. Les valeurs de débit d'absorption spécifique incluront des niveaux environnementaux (0.08W/kg en expositions corps entier pour mimer les expositions aux antennes relais dans la période périnatale et, 0.4 et 1.5W/kg en expositions locales pour mimer l'utilisation du téléphone portable au stade adolescent).
- Les paramètres biologiques mesurés cibleront l'évaluation de la fonction cérébrale d'une manière intégrée au cours du développement et de la maturation. Cette approche permettra d'anticiper l'effet des GSM sur la viabilité et qualité de vie et simultanément, d'apporter aux potentiels effets biochimiques décelés une significativité en termes d'impact sur la viabilité.
- Les modèles animaux d'immaturation seront testés pour cibler des situations de vulnérabilité, potentiellement les plus informatives sur les effets toxicologiques. Le stade de l'adolescence est relativement peu étudié. Il s'agit d'une période de maturation significative, qu'il est pertinent d'étudier dans le cadre des effets des GSM puisque, depuis peu, les adolescents représentent une population massivement ciblée par l'utilisation du téléphone portable. Finalement, la mise en perspective des effets des CEM et d'une neuro-inflammation induite est une démarche innovante au regard des recherches actuelles, et met l'accent sur le fait que l'environnement toxique peut se surajouter à des causes pathologiques (infections chronique, virus,...).

---

### Argumentation du choix des questions

INFLAREF focalisera sur la question des effets in vivo des expositions aux CEM radiofréquences sur les réponses cellulaires et moléculaires et sur le développement des organismes (AXE2 thème1 RFES1.1 et 1.4).

- L'approche in vivo reste le mode d'exposition aux CEM le plus physiologique pour permettre une transposition des résultats expérimentaux à l'homme. L'homme est encore significativement exposé aux

radiofréquences de type GSM. Leurs effets biologiques sont encore mal définis, mais on dispose d'un certain nombre d'études dans la littérature servant de base de comparaison.

- Les marqueurs d'inflammation seront les réponses cellulaires et moléculaires évaluées ex vivo pour examiner les réponses biologiques et l'intégrité du tissu nerveux. Une simple réponse biologique peut s'accompagner d'une variation précoce de ces biomarqueurs et leur activation prolongée et plus importante servira à indiquer une situation toxicologique.

- La période du développement est une question majeure suscitant des préoccupations sociétales. A l'arrivée d'un enfant, s'il est identifié comme plus vulnérable aux expositions GSM, les utilisateurs des technologies de télécommunication sont désireux de pouvoir adapter leur comportement face à ces outils.

Expérimentalement, étant donné les difficultés de la littérature à donner des conclusions chez les modèles sains adultes, un organisme en développement est potentiellement plus vulnérable, donc plus informatif pour une approche toxicologique.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Un modèle de neuroinflammation périnatal sera validé par quantification des cytokines après injection des femelles gestantes aux lipopolysaccharides (LPS 100 µg/kg i.p.). Les expositions corps entier aux CEM des femelles gestantes (injectées aux LPS ou au serum physiologique) et de leur descendance aura lieu tout au long de la gestation et jusqu'au sevrage à quatre niveaux de débit d'absorption spécifique (DAS, 0, 0.08 et 4 W/kg). Les paramètres biologiques mesurés au cours du développement seront les réponses comportementales (conditionnement de peur (jours 22 - 30), inhibition du réflex de sursaut (jours 28 - 35), open field (jours 24 - 36) elevated plus maze (jour 24)) et l'examen des cytokines à différents temps de sacrifice (7, 25, 32, 37 jours). (Total : 12 séries de 5 femelles gestantes).

Un modèle de neuroinflammation chez l'adolescent (P25) sera mis en place par micro infusion (pompes Alzet) de LPS au niveau de l'hippocampe durant 21 jours. Les expositions locales aux CEM (0, 0.4, 1.5 et 6 W/kg) seront réalisées durant 4 semaines une semaine après l'implantation des pompes contenant le LPS ou du serum physiologique. Les paramètres biologiques mesurés seront les réponses comportementales (jours 40 - 46) (conditionnement de peur, inhibition du réflex de sursaut, open field et elevated plus maze) et l'examen des cytokines à différents temps de sacrifice (jours 40 et 46). (Total : 128 rats).

## 4. Membres participants au projet

---

### Equipe 1 : INERIS - Verneuil en Halatte

Responsable de l'équipe : Mme Anne Braun

---

# Résumé MARFEM - 2012\_2\_188

---

**Responsable scientifique :** M. Lluís M Mir

**Organisme :** CNRS UMR 8203 CNRS - Villejuif Cédex

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

---

Analyse moléculaire et cellulaire des effets des radiofréquences sur les membranes des cellules

---

## 2. Questions à la recherche

RFES 1.1 - réponses cellulaires et moléculaires

RFES 1.5 - effets des expositions à long-terme (existe-t-il un seuil en puissance d'action des radiofréquences ou un effet cumulatif sur les organismes soumis ? un effet des faibles doses ? un effet de la fréquence?)

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

L'application de radiofréquences (RF) à des cellules n'a pas permis de détecter de nombreux effets, mis à part des effets thermiques. Nous avons déjà montré un effet des signaux GSM sur l'endocytose des cellules (Mahrouf et al, 2005 et ref. 1). Ce résultat avait été obtenu en suivant une hypothèse basée sur le fait que l'endocytose est perturbée par de nombreux signaux électriques. A l'époque nous n'avions pas de mécanisme à proposer. Nous en avons un maintenant, suite à des résultats (publication en fin de préparation) obtenus récemment par l'UMR 8203. Sans rentrer dans les détails de la démarche intellectuelle, nous avons appliqué à des cellules ou à des GUV, une ou plusieurs impulsions électriques ultracourtes (10 nanosecondes, ce qui correspond pratiquement à une demi-période à 50 MHz) à fort contenu fréquentiel. Les GUV sont des vésicules géantes unilamellaires dont on peut contrôler la composition lipidique. une seule impulsion d'amplitude suffisante (11 MV/m) peut électroperméabiliser toutes les cellules. Avec les GUV, une impulsion peut conduire à l'oxydation de tous les lipides de la GUV, après analyse des lipides en spectrométrie de masse. Nous pensons que cette oxydation des lipides peut être à la base de l'électroperméabilisation des cellules et des effets à long terme observés, y compris l'accélération de l'endocytose pour réparer les membranes...

Avec MARFEM, nous voulons étudier l'oxydation des lipides membranaires suite à l'exposition de membranes à des RF et à des impulsions électriques avec lesquelles nous avons mis en évidence le phénomène. L'étude sera à la fois expérimentale et numérique : des expériences avec des GUV et des cellules, et de la modélisation et simulation en dynamique moléculaire couplée à la chimie quantique. Nous faisons l'hypothèse que des champs beaucoup plus faibles (comme ceux générés par les RF) peuvent provoquer ce type de réactions au niveau de la membrane, car la perméabilisation des cellules peut aussi être obtenue avec des champs beaucoup plus faibles, mais plus longs ou avec un nombre très élevé d'impulsions : les effets seraient dus alors à un effet cumulatif (accumulation de formes oxydées) générées en petites quantités par des « faibles doses ». Nous voulons vérifier ce point. Nous pensons aussi que le mécanisme observé est général, c'est-à-dire qu'il peut être causé par des ondes électromagnétiques de forme et d'amplitude très différents, tels que les signaux RF de la téléphonie mobile anciens et nouveaux, voire d'autres. La perméabilisation des cellules (qui n'a pas été observée en présence de signaux GSM) nécessite une perturbation majeure de la membrane : la détection des lipides oxydés peut mettre en évidence des effets des RF à des niveaux beaucoup plus bas.

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

---

Nous apportons non seulement une vision très nouvelle, mais aussi une approche et des méthodes très innovantes pour analyser le vieux problème de l'interaction des radiofréquences avec les organismes vivants et ses composants. Les études numériques (dynamique moléculaire et chimie quantique) devraient démontrer l'intimité des mécanismes mis en jeu dans cette transformation des molécules membranaires (lipides), et montrer comment la théorie peut expliquer les résultats expérimentaux. En ce qui concerne les expériences, l'utilisation de GUVs au contenu contrôlé, l'analyse par spectrométrie de masse des modifications moléculaires, l'application d'impulsions électriques ultracourtes très intenses avec lesquelles nous avons trouvés ces effets, avant de passer aux RF et aux cellules, sont des méthodes qui n'ont pas encore été utilisées dans l'étude des effets des RF.

## Argumentation du choix des questions

---

Nos études seront destinées à mettre en évidence, par voie théorique et numérique au niveau moléculaire (part. 2) et par voie expérimentale au niveau moléculaire (analyse des molécules des GUV par spectrométrie de masse) et au niveau cellulaire (part. 1) que les RF peuvent conduire à des oxydations des lipides de la membrane, surtout lors d'expositions longues, même « à faible dose » (en montrant que l'effet est cumulatif), et que cet effet est indépendant de la fréquence. Suivant l'avancement du projet, nous envisageons aussi d'analyser les mécanismes cellulaires qui mis en jeu pour réparer ces dégâts membranaires, tels l'accélération de l'endocytose déjà observée.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

- Utilisation de vésicules lipidiques de DOPC, avec ou sans cholestérol, et d'autres lipides plus ou moins insaturés
- Cellules en culture
- Simulations en dynamique moléculaire du changement conformationnel des molécules de la membrane PROVOQUES PAR LES RF, de la pénétration d'eau dans la membrane, de la coexistence en même temps et lieu des lipides, de l'eau (l'eau est normalement à l'extérieur de la membrane) et d'un champ électrique local (champ « externe » (appliqué) ou modification du champ « interne » de la membrane (jusqu'à 1V/3nm, soit 0,3 MV/m).
- Modélisation (chimie quantique), dans l'environnement précédent, des réactions d'oxydation des lipides catalysées par le champ électrique local
- Exposition des GUV à une ou à plusieurs impulsions de 10 ns de forte intensité de champ pour analyser l'oxydation des lipides (par spectrométrie de masse) et l'existence ou non d'effets cumulatifs
- Exposition des GUV à des signaux GSM sur différentes durées d'exposition pour détecter les lipides oxydés, prouvant des effets de « faibles doses »
- Exposition de GUV à d'autres fréquences (avec des générateurs basses tensions et des microsystemes d'exposition)
- Mise en évidence de l'oxydation des lipides sur des cellules et répétition des expériences précédentes avec des cellules

## 4. Membres participants au projet

---

### Equipe 1 : CNRS UMR 8203 CNRS - Villejuif Cédex

Responsable de l'équipe : M. Lluís M Mir

### Equipe 2 : équipe : Chimie et Biochimie Théoriques - Vandoeuvre les Nancy

Responsable de l'équipe : M. Mounir Tarek

---

# Résumé MEPAS - 2012\_2\_035

---

**Responsable scientifique** : Mme Isabelle Schmich

**Organisme** : CSTB 24, rue Joseph Fourier - St Martin d'Hères

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**24 mois**

---

Méthode de Préviation de l'Ambiance Sonore dans les bureaux ouverts

---

## 2. Questions à la recherche

---

N2SON 2 - Compréhension des mécanismes mis en jeu dans la gêne associée aux nuisances sonores pour la population et chez les travailleurs: construction d'indicateurs rendant compte de cette gêne, étude des conséquences sur le sommeil, l'apprentissage et plus généralement impact sur la santé de la composante "gêne" du bruit.

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

L'objectif de cette étude est de fournir une méthode simplifiée qui permet d'estimer l'exposition sonore des travailleurs dans un bureau ouvert à partir de plans d'aménagements fournis sans être obligé d'effectuer des mesures in situ. Cela permettra de dresser une typologie des espaces ouverts en France en fonction de l'exposition aux nuisances sonore des travailleurs et ainsi d'acquérir une meilleure connaissance l'acoustique de ces espaces de travail.

---

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

---

Les méthodes de calculs pour prévoir les nuisances sonores dans un bureau ouvert complexe à disposition à l'heure actuelle ne sont soit pas assez précises soit sont si coûteuses en temps de calculs qu'elles sont très rarement utilisées. Cependant, il existe un besoin réel d'estimer l'exposition sonore des travailleurs pour des bureaux ouverts. La typologie sonore des espaces ouverts est difficile d'accès d'un point de vue purement expérimental en raison des contraintes liées à la présence du personnel pendant les campagnes de mesure, aux contraintes de sécurité, etc. La solution proposée permet à partir de plans d'aménagements d'un bureau ouvert de déterminer si les salariés sont installés dans un environnement sonore de travail adéquat. Cette méthode permettra à partir d'une typologie établie de bureaux ouverts, de prédire quelles sont les types de bureaux ouverts favorables à un environnement de travail sonore de bonne qualité pour le bien-être moral et physique des travailleurs.

---

### Argumentation du choix des questions

---

Les travailleurs du tertiaire sont amenés à travailler dans des bureaux ouverts où un grand nombre de personnes sont soumises à des conditions acoustiques qui pourraient avoir un impact sur leur santé et qualité du travail.

On cherchera particulièrement à répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les différentes typologies d'un bureau ouvert ?
- Quelles sont les typologies de bureau ouvert favorables pour le travailleur ?
- Quels sont les indicateurs les plus pertinents à prendre en compte lors de simulations et/ou mesures ?
- Comment estimer le plus simplement l'exposition sonore des travailleurs dans les bureaux ?

---

### Description des méthodes mises en œuvre

---

1. Réaliser une typologie de bureaux ouverts à partir des expériences acquises par l'INRS dans le cadre de ses études antérieures et assistances sur le terrain.
2. A partir de plans, création des modèles numériques des bureaux à étudier.
3. Déterminer les critères discriminants à retenir pour ce projet. Ceci sera réalisé en confrontant les différents indicateurs existants (intelligibilité, décroissance spatiale, etc.) dans la littérature et notamment la norme NF-ISO-3382-3 avec l'expérience du terrain des mesures in situ.
4. Etudier quelques types de bureaux ouverts par des méthodes de simulation détaillées comme le lancer de faisceau en prenant en compte la diffraction sur les arêtes franches ou les éléments de frontières en trois dimensions.
5. Développement d'une méthode simplifiée (soit à partir d'abaques, soit à partir de formules d'approximations) permettant de réaliser des calculs rapides.
6. Validation par des mesures in situ réalisées par l'INRS et à l'aide des méthodes de simulations détaillées.
7. Etudier par simulation simplifiée de façon exhaustive les types de bureaux ouverts listés en tâche 1
8. Hiérarchiser à partir de simulations simplifiées quelles typologies de bureau ouvert favorisent ou défavorisent les travailleurs.
9. Mettre en relation la gêne perçue in situ avec les résultats des simulations en utilisant des mesures subjectives (questionnaires destinés aux salariés des bureaux ouverts et interrogeant sur la gêne perçue).

#### **4. Membres participants au projet**

---

##### **Equipe 1 : CSTB 24, rue Joseph Fourier - St Martin d'Hères**

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Schmich

##### **Equipe 2 : INRS rue du morvan, - Vandoeuvre les nancy**

Responsable de l'équipe : M. Patrick Chevret

---

# Résumé MOBIRISQUES - 2012\_2\_002

---

**Responsable scientifique** : M. Patrick Chaskiel

**Organisme** : CERTOP - Toulouse

---

## 1. Titre

**Etude de faisabilité**

**18 mois**

---

La mobilité des risques "nanos"

---

## 2. Questions à la recherche

NANO 4 - Evaluation de l'exposition des travailleurs et de la population générale aux nanoparticules manufacturées

SHS 2 - Dynamiques de mobilisation, processus d'alertes et mise à l'agenda public des risques

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Les nanoactivités (nanosciences, nanotechnologies, nanoindustries) sont marquées par des controverses intenses. Leur développement suppose le respect de conditions de précaution spécifiques, placées en amont (position du gouvernement suite au débat public CNDP).

L'objectif de ce projet, interdisciplinaire (SHS et Sciences "dures"), est d'évaluer un aspect des substances à l'état nanoparticulaire (SéN) (décret février 2012) : la mobilité des risques associée à leur circulation (incluant d'éventuels changements de leurs propriétés), de leur conception à leur destruction.

La nécessité de prendre en compte le cycle de vie complet du produit est largement admise. Les problèmes pratiques du chaînage des risques, articulés à ce cycle complet, ne sont toutefois pas toujours étudiés.

Il convient d'analyser les conditions dans lesquelles peuvent s'organiser la gestion et le contrôle, dans les laboratoires et entreprises, des risques liés aux SéN, passant d'une unité (fabrication / destruction) à une autre.

En particulier, on étudiera le statut possible de la « feuille de données sécurité », prévue par Reach, et les problèmes de son appropriation par tous les participants à la chaîne des risques, en soulevant éventuellement la question de la nécessité d'autres outils.

---

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

Classiquement, les recherches sur les conditions dans lesquelles est gérée et contrôlée la sécurité au travail se sont surtout focalisées sur des sources de risques localisées (nucléaires ou chimiques, notamment), ou sur des produits identifiés (amiante, solvants, par exemple). La prévention au sein des installations a été à la base de la politique de sécurité au travail.

Avec les nano-objets, on passe à la fois de la prévention à la précaution et d'une localisation donnée à la chaîne de vie du produit. L'étude des problèmes posés par la mobilité des risques est donc très innovante.

---

### Argumentation du choix des questions

Question 1 Evaluation de l'exposition des travailleurs et de la population générale aux nanoparticules manufacturées

Le projet étant centré sur la gestion et le contrôle de la sécurité au travail, en fonction de l'expansion des nanoactivités, cette question est évidemment centrale. Dans cette perspective, il s'agit, d'une évaluation non pas seulement des dangers au sens toxicologique ou écotoxicologique, mais aussi d'un processus social d'appropriation des problèmes de risques .

Question 2. Dynamiques de mobilisation, processus d'alertes et mise à l'agenda public des risques

Dans la mesure où les risques sont mobiles et où les nanoactivités sont un problème public, le projet

s'intéressera à la manière dont se reconfigurent les pratiques sociales antérieures. Des recherches précédentes ont mis en évidence le caractère européen et structuré des groupes de travail sur les « nanos », qu'ils comprennent des organismes institutionnels et des entreprises (nanosafe, par exemple) ou des composantes de la société civile se réunissant entre elles (nanocap). Il convient de voir quelle intersection est possible, sur le terrain, entre ces deux types d'initiative.

Les résultats attendus de cette étude de faisabilité auront pour effet de mieux cerner la complication liée à la mobilité des risques, notamment pour les CHSCT. Ces derniers peuvent s'inscrire dans des réseaux situés : de sites, d'entreprises, de groupes ou de branches. Or les SéN dépassent un caractère local (site) ou industriel (branche) : elles circulent dans des produits relevant d'unités industrielles très diversifiées. Il s'agit alors d'éclairer la (nouvelle) voie sur laquelle les instances de gestion et de contrôle de la sécurité au travail peuvent s'engager.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Cette étude de faisabilité s'appuiera sur trois méthodes principales

- prise en compte de la littérature existante
- observations in situ, surtout dans des structures (laboratoire ou unités industrielles) d'ores et déjà impliquées dans la fabrication de nano-objets
- entretiens, lors d'observations in situ, mais aussi auprès de tous les acteurs de la sécurité au travail :

Calendrier

M1-M3 : mise en place du projet, recrutement d'un chercheur contractuel, prises de contact, rédaction d'une grille d'entretiens

M4-M9 : recueil des données, observations et entretiens

M10-M12 : exploitation des résultats

M12-M15 : rédaction et valorisation d'un rapport

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : CERTOP - Toulouse**

Responsable de l'équipe : M. Patrick Chaskiel

### **Equipe 2 : CNRS CECOJI - Ivry sur Seine cedex**

Responsable de l'équipe : Mme Stéphanie Lacour

### **Equipe 4 : université toulouse 2 - toulouse**

Responsable de l'équipe : Mme Valérie Le Floch

### **Equipe 5 : CNRS Université Paul Sabatier - TOULOUSE**

Responsable de l'équipe : M. Emmanuel Flahaut

### **Equipe 6 : Institut Maurice Hauriou - L'Union**

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Poirot-Mazères

### **Equipe 7 : ENSIC LRGP UPR 3349 CNRS, - NANCY**

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

---

# Résumé Myri-aide - 2012\_2\_178

---

**Responsable scientifique** : Mme Elisabeth Gross

**Organisme** : CNRS UMR 7146 LIEBE Laboratoire des Interactions Ecotoxicologie, Biodiversité et Ecosystèmes (LIEBE) - Metz

---

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

24 mois

Etude de Myriophyllum comme bioindicateur de la qualité des eaux en zone agricole

---

## 2. Questions à la recherche

PEST 2 - Développer des marqueurs d'exposition ayant une mise en oeuvre et un suivi simples et permettant la prise en compte des multi-expositions et des fenêtres d'exposition critiques.

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Du fait de nombreuses sources de pollution, les ressources en eau potable vont se raréfier et devenir un problème crucial pour nos sociétés. La 'directive cadre sur l'eau UE' demande aux états membres un bon état écologique et chimique des eaux de surface et des eaux souterraines pour 2015. Il est donc urgent de proposer des solutions pour préserver la qualité des eaux de surface qui sont généralement les plus sensibles aux pollutions et donc les plus contaminées. Afin de réduire la contamination des eaux par les polluants, la mise en place de zones 'tampon' est de plus en plus souvent préconisée. Ainsi dans le cadre de la Zone Atelier Moselle, des dispositifs rustiques ont été installés en Lorraine en sortie de drainage de parcelles agricoles afin de réduire les teneurs en pesticides des eaux de surface. Ceux-ci constituent un risque majeur pour la santé de l'homme. A l'heure actuelle, 70 pesticides sont mesurés dans ces dispositifs. Le suivi de bioindicateurs comme Myriophyllum permettrait une évaluation globale de la qualité de l'eau en ce qui concerne ses teneurs en pesticides. L'objectif de ce travail est donc d'étudier la faisabilité de l'utilisation de Myriophyllum en tant que bioindicateur du milieu pour le paramètre 'pesticides'. Cette plante est actuellement proposée par l'OCDE comme organisme test car elle appartient aux dicotylédones comme la plupart des plantes 'cible' des pesticides, et prend racine dans les sédiments contrairement à Lemna utilisé pour des biotests. En plus de ces avantages, cette espèce est pressentie comme étant bioindicatrice car elle contient de fortes teneurs en tanins hydrolysables, des métabolites secondaires bien connus pour leur double rôle comme antioxydants et prooxydants. Elle montrerait donc des capacités à lutter contre les stress environnementaux.

---

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

L'originalité de notre projet consiste à étudier simultanément la physiologie de la plante et la dynamique des pesticides en milieu contrôlé (système plante-eau, puis système plante-eau-sédiment), et ensuite en milieu naturel dans les dispositifs de remédiation en sortie des eaux de drainage. Nous pourrions ainsi mettre en relation la réponse physiologique de la plante en fonction des teneurs en pesticides du milieu. Nous souhaitons ainsi coupler d'une part des analyses physiologiques avec des analyses isotopiques (pesticides marqués <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N) et d'autre part des expérimentations en milieu contrôlé avec celles de terrain.

---

### Argumentation du choix des questions

- 1-Déterminer des marqueurs chimiques impliqués dans le stress induit par les pesticides
- 2-Relation entre les marqueurs chimiques et les teneurs en pesticides dans la plante
- 3-Capacité bioindicatrice in situ de Myriophyllum dans les dispositifs de remédiation en sortie des eaux de drainage

A partir de l'approche couplée sur la physiologie de la plante et les teneurs en pesticides dans les divers compartiments (plante, eau, sol), nous déterminerons la capacité physiologique de la plante à répondre aux stress environnementaux. Nous espérons voir des changements des teneurs et de la composition en tanins de *Myriophyllum* lors de son exposition à des 'cocktails' de pesticides présents dans le milieu naturel. Nous faisons l'hypothèse que les changements chimiques seront des indicateurs de stress environnemental plus rapides plus pertinents que les 'endpoints' généralement utilisés. Si cette hypothèse est validée, un screening des changements de la signature chimique de la plante pourrait être un indicateur rapide et fiable de l'exposition aux pesticides.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

1- système plante-eau et 2- système plante eau-sédiment (~ 18 mois) - testés en laboratoire. Nous étudierons parallèlement les paramètres physiologiques de *Myriophyllum* et la dynamique des pesticides. Nous testerons le choix de l'espèce (*M. spicatum* ou *M. aquaticum*) en fonction des premiers résultats obtenus. Dans un premier temps, *Myriophyllum* axénique (exempt de microorganismes associés) sera placée dans une solution nutritive enrichie en pesticides de teneurs variables. Une seconde expérience consistera à placer *Myriophyllum* dans de l'eau prélevée dans les dispositifs collectant les sorties de drain. La croissance des plantes, la composition en pigments, l'activité photosynthétique, ainsi que la concentration et la composition en polyphénols (métabolites antioxydants ou pro-oxydants) seront mesurées (HPLC-PDA). Afin d'expliquer les modifications physiologiques induites par les pesticides, la dynamique des pesticides sera suivie (racines, feuilles). Les pesticides utilisés seront marqués au <sup>13</sup>C afin de les tracer dans les compartiments des deux systèmes : plante-eau, et plante-eau-sédiment. Nous réaliserons des analyses IRMS pour effectuer un bilan sur la dynamique des pesticides ainsi que des analyses <sup>13</sup>C RMN pour déterminer sous quelles formes se retrouvent les pesticides dans la plante. L'influence d'une multipollution sur la physiologie de la plante sera étudiée. Nous réaliserons un suivi de l'évolution physiologique de *Myriophyllum* en présence simultanée de deux contaminants marqués (<sup>13</sup>C-pesticides/<sup>15</sup>N-pesticides). 3-dispositif terrain (2 x 3 mois) *Myriophyllum* sera installée au printemps (sur 2 années) dans les dispositifs de remédiation en sortie de drainage (p ex dans sacs de dialyse ou cages) afin de tester le rôle bioindicateur en réponse aux stress environnementaux. Différents temps d'exposition pourront être testés.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : CNRS UMR 7146 LIEBE Laboratoire des Interactions Ecotoxicologie, Biodiversité et Ecosystèmes (LIEBE) - Metz**

Responsable de l'équipe : Mme Elisabeth Gross

**Equipe 2 : LIMOS UMR7137 CNRS Université de Lorraine, - Vandoeuvre-les-Nancy**

Responsable de l'équipe : Mme Corinne Leyval

---

# Résumé NANO-DATA - 2012\_2\_154

---

**Responsable scientifique** : M. Christophe Bressot

**Organisme** : INERIS Parc technologique Alata - Verneuil en Halatte

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Obtention de données sur l'abrasion de nanomatériaux

## 2. Questions à la recherche

---

NANO 1 - Devenir et comportement (agglomération, transports physique et trophique, persistance, interaction avec les autres contaminants...) des nanoparticules manufacturées relarguées dans l'environnement.

Identification des nanoparticules, métrologie

NANO 3 - Potentiel émissif des nanoproduits sous contraintes d'usages et en fin de vie (combustion, mise en décharge, recyclage ...)

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

Nos précédents travaux sur l'émissivité de nanomatériaux (NM) ont mis en évidence un relargage sous forme hétérogène (extrait de matrice contenant la nano-charge) ou libre (nano-charge indépendante). Ce point crucial pour l'évaluation environnementale et sanitaire de l'exposition à des nanoparticules (NP) nécessite d'être mieux documenté. Nous souhaitons utiliser notre méthodologie de sollicitation des NM avec quantification de l'émissivité et caractérisation des aérosols produits pour comprendre la relation propriétés des NM et émissivité. Par exemple nous pourrions établir si le mode de mise en œuvre de la nano-charge (en surface ou 2D ou dans la masse ou 3D) et la force de la liaison entre le NM et la matrice ont une importance dans le relargage dans des conditions normales d'usage. Le champ de l'étude portera sur les NM en air intérieur (céramiques antibactériennes, revêtements de sol auto-nettoyants, peintures dépolluantes utilisés notamment dans les hôpitaux) et en air extérieur sur les revêtements routiers et les pneus contenant des NP sous l'angle sanitaire via l'exposition environnementale.

L'ensemble de ces travaux faciliteront la mise en œuvre du Décret n° 2012-232 du 17 février 2012 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire.

L'exploitation des outils désormais disponibles, sur d'autres familles de produits mènera à la production de données d'émissivité, très attendues. Ceci permettrait une classification empirique par familles de produits en fonction d'une part de la nature du matériau (propriétés mécaniques, 2D/3D, liaison covalente ou pas...) et d'autre part de l'émissivité. Ces données complèteront les évaluations déjà existantes sur les NM (ex : les nanomatériaux rapport ANSES mars 2010).

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

---

Le projet Nano-data va permettre d'obtenir des données expérimentales très précises sur le vieillissement de NM dans des conditions réelles de sollicitation et contribuera ainsi à une meilleure compréhension du relargage de nanoparticules à partir de nanoproduits. Le caractère innovant de la méthodologie de sollicitation en conditions nano-sécurisées a conduit à 5 publications (voir ref.).

L'amélioration de la méthode par l'introduction de paramètres environnementaux comme la variation de température d'hygrométrie ou l'exposition aux UV, permettrait de mieux explorer les différents aspects du cycle de vie d'un NM.

### Argumentation du choix des questions

---

NANO 1 : le projet proposé permet par son application au pneus et revêtement routier nano-structuré de mieux caractériser le terme source de l'impact environnemental du trafic routier : quantité, nature, morphologie des particules émises (libres/agglomérées), transport, émission de NP isolées de la matrice, ...

NANO 3 : en absence de données fiables sur le danger des NP, il est nécessaire de tracer non seulement les flux de NP utilisées mais aussi d'évaluer l'éventuelle libération de ces NP lorsque les NM qui les contiennent sont soumis à sollicitations dans leurs conditions d'usage. En particulier, la problématique des peintures nano-structurées se pose du fait des contraintes qu'elles peuvent subir dans l'environnement intérieur (abrasions, vieillissement sous contraintes thermiques ou humidité) qui permettrait d'aboutir à une exposition directe des populations concernées.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Méthodes mises en œuvre : sollicitation mécanique (abrasion) et caractérisation des débris mis en suspension dans l'air ou dans l'eau, en conditions nano-sécurisées.

Abrasion : usure des NM en vue d'en étudier l'émissivité dans des conditions normales d'usage.

Enceinte climatique : vieillissements sous contraintes thermiques hygrométriques ou par rayonnements UV.

- Etude de l'influence des paramètres de formulation des céramiques nano-structurées (formulations réalisées par ENSCI). Emissivité de revêtements, peintures, lasures par abrasion en faisant varier les conditions environnementales dans une enceinte climatique (réponse à NANO 3).

- Utilisation du manège de fatigue de l'IFSTTAR pour l'usure des pneus et des revêtements routiers nano-structurés (relargage, granulométrie, nanoparticules libres, étude des pneumatiques). (réponse à NANO 1)

- Etude par abrasion de la problématique du dépôt de la nano-charge en surface (2D) ou dans la masse (3D) avec une collaboration entre l'INERIS et l'UTC (réponse à NANO 1 et 3).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : INERIS Parc technologique Alata - Verneuil en Halatte**

Responsable de l'équipe : M. Christophe Bressot

### **Equipe 2 : ENSCI CEC - ENSCI - Limoges**

Responsable de l'équipe : Mme Cecile Pagnoux

### **Equipe 3 : IFSTTAR - centre de Nantes - Bouguenais CEDEX**

Responsable de l'équipe : M. Pierre Hornych

### **Equipe 4 : Université de Technologie de Compiègne UTC, Laboratoire TIMR / Département TIMR, Centre de Recherche Roberval - Compiègne**

Responsable de l'équipe : M. Martin Morgeneyer

---

# Résumé NONYLER36 - 2012\_2\_014

---

**Responsable scientifique** : Mme Helene Dumond

**Organisme** : Université Nancy Faculte des sciences-EASigreto- - Vandoeuvre les Nancy

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Validation de ERalpha36 comme marqueur prédictif de susceptibilité aux nonylphénols in vivo et in vitro

---

## 2. Questions à la recherche

CANC 5 - Développement d'indicateurs, applicables chez l'homme, associé à un excès de risque de cancers dans des situations d'exposition environnementales et professionnelles (notamment biomarqueurs précoces de transformation et de susceptibilité, modèles animaux, etc.)

CANC 7 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales ou professionnelles subies tout au long de la vie.

CANC 8 - Recherche sur des biomarqueurs d'effets précoces utilisables chez l'homme et spécifiques d'expositions environnementales cancérogènes (avérées ou suspectées): mutations, profils métabolomiques, transcriptomique, épigénétiques (utilisation des omics en santé environnementale).

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Les 4-tert.octylphénol (4tOP) et 4-nonylphénol (4NP) sont des perturbateurs endocriniens persistants, à caractère estrogénique, présents dans l'eau et la nourriture. Le récepteur nucléaire ERa66 était considéré comme principal médiateur des œstrogènes jusqu'à la découverte d'un variant d'épissage, ERa36, récemment décrit comme un facteur clé de la réponse estrogénique non conventionnelle et du potentiel métastatique des tumeurs mammaires. Le projet NONYLER36 fait suite à celui déjà financé par l'ANSES (APR EST 08-09), qui a permis de mettre en évidence le rôle clé d'ERa36 dans la réponse de cellules séminomateuses aux estrogènes et au mélange [4tOP+4NP]. Nous souhaitons maintenant valider in vitro et in vivo la fonction d'ERa36 comme marqueur de sensibilité aux nonylphénols.

Nous mesurerons les effets reprotoxiques et cancérogènes (testicule, glande mammaire) du mélange [4tOP+4NP] à des doses comparables à celles observées chez l'homme (i) au cours du développement puis à l'âge adulte chez des souris KO pour ERa36 ; (ii) dans des lignées cancéreuses mammaires hormono-dépendantes (MCF7, MCF10A) ou non (MDA-MB231) ou testiculaires (TCam2, NT2/D1) exprimant ERa36 à des niveaux variables et contrôlés.

In vivo, les analyses porteront sur des marqueurs (i) d'ontogenèse de l'appareil reproducteur mâle et de la glande mammaire, (ii) précoces de transformation néoplasique et de progression tumorale des organes concernés chez des souris exposées ou non au mélange [4tOP+4NP] tout au long de la vie. In vitro, nous réaliserons une analyse transcriptomique des changements induits par le [4tOP+4NP] dans les différentes lignées et contextes génétiques. Une modélisation des voies de signalisation sera menée en utilisant des algorithmes de calcul de corrélations non linéaires et d'entropie. Une analyse des modifications épigénétiques des cibles d'ERa36 ainsi identifiées sera initiée.

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

---

L'originalité du projet réside dans (i) l'utilisation combinée d'approches in vivo et in vitro pour valider un nouveau marqueur de réponse/sensibilité à des contaminants environnementaux, (ii) l'exposition à ces molécules "en mélange", à "faibles doses", « tout au long de la vie », mimant ainsi l'exposition humaine; (iii) l'évaluation de paramètres révélateurs du risque reprotoxique ET du risque cancérigène, souvent associés comme promoteurs des cancers du sein ou du testicule; (iv) la modélisation des données moléculaires par des algorithmes spécialement développés pour ce projet.

## Argumentation du choix des questions

---

Dans le contexte d'un modèle de cancer hormono-sensible (EST-08-09), nous avons mis en évidence un nouveau biomarqueur d'exposition aux alkylphénols suspects d'être promoteurs de cancers. L'approche in vivo de NONYLER36 s'intégrera dans la question CANC7 puisque la contamination humaine aux nonylphénols par voie alimentaire est ubiquitaire et avérée dès le plus jeune âge via les laits maternisés. Couplée aux analyses transcriptomiques et épigénétiques (CANC8), la modélisation des voies de réponses aux nonylphénols dépendantes de ER36 permettra aussi de répondre à la question CANC5.

L'expression de ERa36 (tissus, organes, cinétique au cours du développement) n'a jamais été étudiée in vivo alors qu'une telle approche permettra de définir de nouveaux types cellulaires « estrogène-sensibles ». Ce point est particulièrement intéressant dans le contexte de la sensibilité à des perturbateurs endocriniens estrogène mimétiques comme les alkylphénols car il permettra de mieux prédire les effets d'une exposition prolongée à ces molécules. L'analyse de l'incidence des pathologies cancéreuses dans les organes hormonosensibles adultes et des éventuelles anomalies transmises de façon transgénérationnelle contribuerait à tester l'hypothèse de perturbations épigénétiques causées par les alkylphénols. En se focalisant sur le cancer du sein et le cancer des testicules dont l'incidence est clairement augmentée dans certains contextes d'exposition environnementale, le volet in vitro du projet permettra, par des approches globales (transcriptomique, ChIPseq), de préciser le rôle de ERa36 dans les événements moléculaires et de modéliser les voies de signalisation à l'origine des éventuelles anomalies observées, en particulier la promotion tumorale. Ce projet pourrait conduire à définir de nouveaux marqueurs précoces de transformation néoplasique en lien avec l'exposition aux alkylphénols.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Année 1 : Obtention des souris KO ERa36 ; Construction des lignées stables ShRNA ERa36 ; tests de prolifération ± nonylphénols (cinétique et doses-réponses)

Année 2 : Analyse phénotypique des wt, KO exposées ou non au mélange d'alkylphénols ; Analyses transcriptomiques + modélisation des voies de signalisation. ChIPseq.

Année 3 : Analyse des conséquences de l'exposition en F1 ou F2 (développement et fonctionnement appareil reproducteur, incidence de cancers...) ; Validation des modèles de voies de signalisation in vitro et d'éventuels nouveaux marqueurs d'exposition et/ou de susceptibilité aux alkylphénols in vitro et in vivo

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Université Nancy Faculté des sciences-EASigreto- - Vandoeuvre les Nancy cedex**

Responsable de l'équipe : Mme Helene Dumond

**Equipe 2 : CRAN, Campus Sciences, - Vandoeuvre les nancy**

Responsable de l'équipe : M. Taha Boukhobza

**Equipe 3 : PartnerChip - EVRY**

Responsable de l'équipe : M. Sylvain Baulande

**Equipe 4 : LORIA UMR 7503 - Campus scientifique - Vandoeuvre les Nancy cedex**

Responsable de l'équipe : Mme Marie-Dominique Devignes

---

# Résumé Nophtamen - 2012\_2\_077

---

**Responsable scientifique** : Mme Sakina Mhaouty-Kodja

**Organisme** : Université Pierre et Marie Curie CNRS UMR 7224/INSERM U952 - Paris

---

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Effets de l'exposition seule et multiple des nonylphénols et des phtalates, à l'âge adulte, sur les réponses neuroendocrines et comportementales mâles

---

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 4 - Études sur les niveaux d'exposition des populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement)

ACHIM 7 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants dans les eaux (substances prioritaires de la directive cadre sur l'eau et substances émergentes) en vue de l'évaluation d'une exposition chronique

ACHIM 8 - Développer des indicateurs globaux « d'effets cocktail » afin de caractériser l'effet des mélanges de substances

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Ce projet vise à évaluer les effets de l'exposition seule ou multiple à l'âge adulte à 2 perturbateurs endocriniens (PE) émergents sur les réponses neuroendocrines et comportementales mâles. Les nonylphénols (NP) et les phtalates (en particulier le DEHP (Bis(2-ethylhexyl)phthalate)) figurent dans la liste de la Directive Eau des Substances Prioritaires et Emergentes. Leur utilisation dans un grand panel de produits industriels et domestiques résulte en une large contamination environnementale (eau potable, rivières, aliments...). L'intérêt que nous portons à ces 2 PE réside dans leur activité anti-androgénique, avec une double activité oestrogénique/anti-androgénique pour les NP à l'image du bisphénol A (BPA). En effet, nos résultats très récents, obtenus dans le cadre de l'APR-EST 2009 et l'ANR CES 2009, ont mis en lumière les effets de l'activité-anti-androgénique du BPA sur le cerveau mâle adulte.

Chez les mammifères, la testostérone (T) joue un rôle crucial dans l'organisation périnatale et l'activation adulte des structures nerveuses impliquées dans les réponses neuroendocrines et comportementales mâles. La T agit via les récepteurs des androgènes (AR) ou les récepteurs des oestrogènes (ER $\alpha$  et ER $\beta$ ), après conversion en oestradiol. La comparaison des effets de l'exposition périnatale vs adulte au BPA a montré, pour la première fois, que l'exposition adulte, et non périnatale, à la dose journalière autorisée (DJA) altère l'expression du comportement sexuel et la mémoire non spatiale et augmente l'état d'anxiété chez la souris (Picot et al. soumis; Leconte et al. en préparation). L'analyse neuro-anatomique a confirmé l'absence d'effet de l'exposition périnatale au BPA sur la masculinisation et la déféminisation du cerveau mâle. Par ailleurs, quelle que soit la période d'exposition, aucun effet sur le tractus uro-génital ou les niveaux circulants de la T n'a été observé. Un autre résultat majeur est que l'invalidation conditionnelle de l'AR dans le système nerveux, chez la souris, mime parfaitement les effets de l'exposition adulte au BPA.

Nous proposons donc d'évaluer les effets des NP et DEHP sur le cerveau mâle adulte. Les résultats obtenus seront d'autant plus importants que chez l'Homme, la T agit au niveau central essentiellement via l'activation de la voie de signalisation de l'AR. Cette étude permettrait donc d'évaluer la répercussion de l'exposition à ce type de PE à l'âge adulte sur la santé et la fertilité animale et humaine et de s'interroger, en

cas d'effet, sur leur utilisation souvent limitée seulement dans les produits destinés aux enfants.

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

---

L'originalité et la nouveauté de ce projet résident dans:

- L'évaluation seule ou multiple de faibles doses de NP et de DEHP in vivo sur les fonctions centrales de la T chez le mâle adulte. La majorité des études effectuées sur l'effet central des PE a concerné l'exposition unique, la période périnatale et s'est focalisé sur leurs activités oestrogéniques.
- L'utilisation d'approches complémentaires afin d'acquérir une vue intégrative des effets de l'exposition seule et multiple aux NP et DEHP.
- L'utilisation de modèles de souris invalidées pour l'AR et les ERs dans le système nerveux et de l'approche protéomique afin de comparer les mécanismes sous-tendant les effets seuls ou combinés des NP et DEHP.

## Argumentation du choix des questions

---

Notre projet vise à répondre à 2 questions majeures:

- Quel est l'impact d'activités anti-androgéniques, connue comme pour le DEHP, ou décrite mais non étudiée in vivo, comme pour les NP, sur la régulation centrale de la reproduction mâle?
- Est-ce que les activités anti-androgéniques des NP et du DEHP, en comparaison avec nos résultats sur le BPA, interfèrent de la même façon avec les effets centraux de la T? Leurs effets sont-ils cumulables ou non à faibles doses?

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Ans 1-2: Les mâles C57BL6J seront traités oralement (voie majeure de contamination) avec des NP (mélange d'isomères) seuls ou DEHP seul aux doses 50 µg (DJA DEHP), 5 µg et 0.5 µg/kg poids corporel.jour. L'analyse des animaux exposés ou non sera faite après 1 mois de traitement, durée choisie sur la base de nos résultats sur le BPA. Ensuite, un autre groupe d'animaux sera traité avec le cocktail NP/DEHP aux doses faibles 5 µg et 0.5 µg/kg poids corporel.jour.

Pour tous les traitements, la morphologie et le poids du tractus uro-génital seront analysés. L'intégrité et la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope seront étudiées grâce à des dosages de niveaux de T, LH et FSH et à l'étude de l'expression de GnRH et de son régulateur kisspeptine.

La motivation et la performance sexuelles des animaux seront évaluées grâce à des tests comportementaux (choix olfactif du partenaire, émission de vocalisations ultrasonores, accouplement). Des mesures de l'activité locomotrice générale et des comportements émotionnels (anxiété et dépression), qui peuvent interférer avec la reproduction mâle s'ils sont altérés, seront également réalisées.

Les résultats obtenus seront comparés avec nos 3 lignées transgéniques invalidées pour l'AR, l'ERα ou l'ERβ dans le système nerveux.

An 3: une analyse protéomique permettra d'évaluer les cibles de chaque PE et du cocktail au niveau de la région préoptique de l'hypothalamus, région centrale dans l'intégration finale et l'expression du comportement sexuel.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Université Pierre et Marie Curie CNRS UMR 7224/INSERM U952 - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Sakina Mhaouty-Kodja

**Equipe 2 : Physiologie de la reproduction & des Comportements, UMR 7247  
CNRS/INRA/Université de Tours - Nouzilly**

Responsable de l'équipe : M. Matthieu Keller

---

# Résumé OMCell - 2012\_2\_061

---

**Responsable scientifique** : M. Yves Le Dréan

**Organisme** : Université de Rennes 1 Campus de Beaulieu - Rennes

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

---

Ondes Millimétriques et cellules nerveuses

---

## 2. Questions à la recherche

---

RFES 1.1 - réponses cellulaires et moléculaires

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'impact des ondes millimétriques (OMM) utilisées dans des systèmes de télécommunication émergents à haut débit sur des cellules nerveuses en culture - modèle représentant les terminaisons nerveuses de la peau. Il s'agira de rechercher les mécanismes moléculaires et cellulaires gouvernant les interactions potentielles OMM/vivant. L'étude et l'identification de ces mécanismes sont essentielles sur le plan sanitaire avant toute mise massive de tels équipements sur le marché (prévue dans quelques années).

---

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

---

L'originalité de ce projet est triple : 1) Etude des effets induits par les OMM au voisinage de 60 GHz. Actuellement, la biocompatibilité de ces fréquences est très peu étudiée bien que de nouvelles applications sont prêtes à être déployées. 2) Evaluation de l'impact des OMM sur les cellules nerveuses. Jusqu'à présent ce modèle a été ignoré, et la plupart des études ont porté sur les keratinocytes, montrant dans plupart des cas une absence d'effets électromagnétiques directs. Pourtant, certains travaux in vivo montrent que les terminaisons nerveuses de la peau pourraient être à l'origine des effets observés dans des thérapies utilisant les OMM. 3) Etude de l'effet des OMM sur les membranes de ces cellules. Dans la littérature, des résultats très convaincants ont été obtenus avec des membranes artificielles, mais très peu d'études ont été réalisées avec des biomembranes naturelles.

---

### Argumentation du choix des questions

---

Ce projet relève du thème Radiofréquences : Études in vitro - réponses cellulaires et moléculaires. Le choix des questions s'appuie sur des aspects novateurs et prometteurs au regard de la littérature scientifique. Une meilleure connaissance des mécanismes d'interactions ondes/matière vivante est primordiale pour estimer les risques potentiels associés à ces nouveaux rayonnements. Ce projet présente donc un intérêt scientifique majeur (nouveaux signaux, nouvelles cibles cellulaires, nouvelles applications) et il s'ancre sur la thématique santé-environnement.

---

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Ce projet requière des compétences complémentaires en physique et biologie. Notre consortium regroupe électroniciens et biologistes : cela assure la meilleure qualité possible sur les 2 versants de l'interface. Nous collaborons avec succès depuis 6 ans. Afin de garantir la pertinence des résultats, des contrôles seront menés en parallèle des expositions aux OMM. La dosimétrie numérique et expérimentale sera à chaque fois associée aux études biologiques. Ceci est nécessaire pour quantifier la densité de puissance incidente sur les cultures cellulaires. Nous avons déjà à notre disposition de nombreux équipements nous permettant d'être immédiatement opérationnels. Ces plateformes seront optimisées

pour maîtriser les conditions d'exposition en champ proche, scénario d'usage particulièrement important dans la perspective des réseaux corporels BAN (Body Area Network) très haut débit.

Les 3 tâches prévues sont les suivantes :

1/ Mois 1 à 12 : le système d'exposition in vitro actuel sera étendu et optimisé pour garantir une exposition uniforme des échantillons en champ proche, point encore non étudié et pour lequel les équipements pourraient induire des DAS locaux très élevés.

2/ Mois 1 à 24 : Impact des OMM sur la différenciation neuronale. Nous utiliserons des cellules PC12 capables de se différencier en neurones suite au traitement par le NGF. La croissance neuritique, ainsi que l'expression de canaux et de récepteurs membranaires spécifiques seront suivies. Plusieurs conditions (puissance, durée d'exposition) seront testées. L'analyse des images (microcopie) se fera en aveugle et de façon automatisée sur la plateforme d'imagerie de l'Université de Rennes 1.

3/ Mois 12 à 36 : Impact des OMM sur les membranes des cellules nerveuses. Des analyses biophysiques par RPE seront effectuées pour évaluer l'effet des OMM sur la fluidité membranaire. L'état physicochimique des radeaux lipidiques sera également étudié. Des expositions en combinaison avec des stress chimiques connus pour affecter la fluidité membranaire sont également prévues.

#### **4. Membres participants au projet**

---

##### **Equipe 1 : Université de Rennes 1 Campus de Beaulieu - Rennes**

Responsable de l'équipe : M. Yves Le Dréan

##### **Equipe 2 : Université Rennes 1, Inserm U1085 / IRSET Faculté de Pharmacie, - Rennes**

Responsable de l'équipe : Mme Dominique Lagadic-Gossmann

##### **Equipe 3 : Université de Rennes - Rennes**

Responsable de l'équipe : M. Ronan Sauleau

---

# Résumé PARTAG-REPRE-TR - 2012\_2\_007

---

**Responsable scientifique** : Mme Audrey Petit

**Organisme** : LEEST Médecine E - Angers

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Apport de l'ergonomie dans les représentations partagées entre médecins et préventeurs dans le processus de retour au travail après maladies chroniques

---

## 2. Questions à la recherche

SHS 3 - Savoirs profanes, savoirs experts et coproduction de connaissances sur les risques sanitaires

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

L'objectif principal est d'améliorer la formalisation des méthodes d'analyse du travail et des obstacles au retour au travail (RaT) des salariés souffrants de maladies chroniques afin de favoriser une représentation partagée du travail et l'alliance thérapeutique des différents intervenants impliqués dans le RaT. L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact de telles méthodes sur l'harmonisation des pratiques et l'alliance thérapeutique des intervenants au cours des interventions pluridisciplinaires de RaT de salariés lombalgiques chroniques.

---

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

Ce projet est centré sur l'articulation de la prise en charge médicosociale des salariés souffrant de maladies chroniques (lombalgies) avec celle des intervenants de prévention en entreprise, qu'il s'agisse de l'encadrement, des intervenants extérieurs ou des institutions de prévention. Mal formalisée dans le système français de soins et de réadaptation, l'articulation de la démarche médicosociale et de la démarche ergonomique représente la phase critique du processus de retour thérapeutique au travail à l'origine de nombreux échecs. Afin de lever cet obstacle majeur au RaT des salariés déficients, il est nécessaire d'améliorer le partage des connaissances sur le travail entre le milieu de soins et les intervenants de l'entreprise.

---

### Argumentation du choix des questions

Les programmes de retour précoce au travail des lombalgiques nécessitent de faire évoluer les pratiques des intervenants avant, pendant et après le processus de RaT : médecins, ergonomes, patients, préventeurs, encadrants de l'entreprise. Cette problématique soulève des enjeux de collaboration d'acteurs de champs disciplinaires variés et la nécessité d'appuyer l'intervention en réadaptation sur des principes et un langage communs. L'essentiel de la recherche a jusqu'ici porté sur la dimension médicosociale des lombalgies et la coordination entre les intervenants du champ médicosocial et le travailleur incapacité. Bien que les principaux obstacles au RAT (médicaux, administratifs, économiques et sociaux) soient identifiés [Fassier et al, 2011], peu d'études se sont intéressées aux obstacles liés au manque de connaissance sur le travail « réel » des personnes lombalgiques et aux divergences de représentations du travail des différents acteurs du RaT. Il s'agit d'un élément sous-estimé actuellement qui pourrait favoriser l'alliance thérapeutique des intervenants et l'adaptation des programmes de réadaptation aux spécificités du travail.

---

### Description des méthodes mises en œuvre

1ère partie : Mise au point d'une méthode d'analyse ergonomique standardisée du travail de patients lombalgiques chroniques en 2 volets

1. Analyse ergonomique du travail instrumentée : Après une phase d'entretien et d'observation simple du travail classique en ergonomie, l'analyse de l'activité sera complétée d'un enregistrement vidéo synchrone de l'activité, des gestes et des postures (système CAPTIV L7000). Ces données seront analysées de manière quantitative (graphes d'activité, résultats compréhensibles pour les non spécialistes) et qualitative (auto-confrontation simple).

2. Evaluation croisée des contraintes des situations de travail et marges de manœuvre : L'analyse de l'activité sera complétée par deux questionnaires évaluant :

- la tâche, les conditions de travail, les contraintes biomécaniques, psychosociales et organisationnelles par les travailleurs concernés et l'encadrement direct.

- les possibilités de modification de la situation de travail (marges de manœuvre organisationnelles) et les obstacles au RaT par les travailleurs concernés, l'encadrement direct, le médecin du travail ou l'intervenant en santé au travail.

Les résultats seront synthétisés sous la forme d'un « système de partage des informations sur l'activité de travail, les contraintes professionnelles et les marges de manœuvre » utilisable par l'ensemble des intervenants dans le processus de RaT des patients lombalgiques chroniques.

2ème partie : Etude de l'apport d'un « système de partage systématisé des informations sur l'activité de travail, les contraintes professionnelles et les marges de manœuvre » dans le processus de RaT des patients lombalgiques chroniques

L'étude sera réalisée avant et après la mise en place dans les deux centres d'un système de partage des informations sur l'activité de travail. Des analyses qualitatives et semi-quantitatives porteront sur :

- l'évolution des pratiques professionnelles lors de l'évaluation des patients, de la prise en charge en centre de réadaptation et de la phase de RaT,

- les représentations des intervenants sur les conditions de travail et l'activité déployée par les travailleurs,

- les critères d'alliance thérapeutique des intervenants.

Les représentations des intervenants seront étudiées par questionnaires et entretiens semi-directifs réalisés en aveugle de l'analyse du travail.

Au final, l'étude analysera l'impact du « système de partage des informations sur l'activité de travail, les contraintes professionnelles et les marges de manœuvre » sur les pratiques professionnelles des intervenants dans le processus de RaT, leurs représentations et l'alliance thérapeutique.

Calendrier proposé :

Mois 1 à 12 : Revue de la littérature scientifique ; Enquête sur les pratiques dans les centres de réadaptation ; Mise au point de la méthode d'analyse systématisée du travail.

Mois 12 à 36 : Validation et expérimentation de l'apport de cette méthode dans deux centres de réadaptation ; Rédaction d'un rapport scientifique.

## **4. Membres participants au projet**

---

**Equipe 1 : LEEST Médecine E - angers**

Responsable de l'équipe : Mme Audrey Petit

---

# Résumé PERSIST-ENV - 2012\_2\_149

---

**Responsable scientifique** : M. Jérôme Labanowski

**Organisme** : Institut de chimie de Poitiers- UMR 7285 ENSIP - 1 rue Marcel Doré - Batiment B16 - Poitiers

---

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Effluents hospitaliers et persistance environnementale de médicaments et de bactéries pathogènes

---

## 2. Questions à la recherche

ABIO 1 - Caractérisation du danger (techniques de détection, indicateurs) liés à la présence d'agents biologiques pathogènes pour l'homme notamment dans les milieux aquatiques (les eaux de baignades et l'eau potable sont exclues)

ABIO 3 - Connaissances du comportement des pathogènes dans les milieux aquatiques

EAUX 1 - Caractérisation de l'exposition et évaluation des risques chroniques chez l'homme associés à la contamination de l'eau par les résidus de médicaments, les résidus de produits d'hygiène corporelle et de cosmétique, les biocides

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Parmi les sources de rejets urbains, les établissements de soins (hôpitaux, maisons médicalisées) figurent en situation particulière, notamment en raison de leur vocation sanitaire, de la nature ponctuelle des rejets ou encore de l'usage de médicaments réservés. Leurs effluents chargés en polluants chimiques et en organismes pathogènes sont collectés par les réseaux urbains et traités en station d'épuration (STEP), sans traitement préalable, et sans prise en compte des niveaux de contamination, des impacts négatifs pour les traitements par voie biologique, des niveaux de traitement ou de rejet à appliquer pour les eaux, ni, plus globalement, sur les risques sanitaires et écotoxicologiques potentiels. Étant donné que les STEP n'éliminent que partiellement les molécules à usage de médicament ainsi que les micro-organismes, la non prise en compte de la spécificité de ces effluents constitue un danger sanitaire de contamination des ressources aquatiques et in extenso pour la santé humaine.

Une action de gestion qui découle de cette constatation pourrait être d'éviter le mélange des effluents d'activités et de soins avec l'effluent urbain et ainsi d'agir aux points d'émission avec un traitement spécifique des effluents hospitaliers, limitant ainsi les rejets vers le milieu naturel en aval de la STEP. En ce sens, un site expérimental - unique en France - vient de se mettre en place en Haute-Savoie et permettra d'évaluer le danger (en terme microbiologique et chimique) des rejets hospitaliers suivant leur traitement en STEP en filière urbaine conventionnelle ou en filière individuelle.

Le projet s'attachera à i) quantifier le danger chimique par l'évaluation des teneurs en médicaments (47 molécules de la liste prioritaire définie par l'ANSES) dans les effluents de sortie des deux files, dans les biofilms s'y formant (canal d'acheminement du rejet vers le milieu), dans le milieu aquatique récepteur (eaux et biofilms épilithiques autochtones de la rivière Arve) sur 8 km en amont et aval des rejets. L'impact des résidus médicamenteux sur les communautés des biofilms environnementaux sera évalué.

ii) identifier le danger microbiologique par la détermination des organismes pathogènes (*P. aeruginosa*, *L. pneumophila*, les *Burkholderia* du *cepacia* complexe, *Aeromonas caviae* & *hydrophila*, les *Vibrio*, *Bordetella*, etc.) présents dans les biofilms (files et milieux récepteurs) et identifier le rôle éventuel des autres communautés microbiennes autochtones dans leur maintien environnemental (notamment dans le milieu aquatique récepteur).

Ce projet s'appuie sur des premiers résultats acquis dans le cadre d'une campagne préliminaire (automne 2011) ayant démontré la présence de bactéries pathogènes après épuration, et de médicaments dans les biofilms de la file urbaine et du milieu récepteur. Les travaux s'effectueront sur le site pilote SIPIBEL dont la

configuration comprend : l'hôpital Alpes-Léman ~ 400 lits ~ ouvert en février 2012 et raccordé à la STEP de Bellecombes (74) nouvellement dotée d'un nouveau bassin biologique pour traitement en files séparées. Cinq campagnes d'échantillonnage sont prévues pour établir la dangerosité des rejets.

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

---

Le projet présente quatre originalités : 1/ le site de SIPIBEL offre un cas unique pour déterminer la pertinence d'un traitement séparatif (vs. mélange avec des eaux usées urbaines) des effluents hospitaliers en STEP urbaine vis à vis de la persistance d'un danger en sortie. D'autre part un état zéro a été fait sur le milieu récepteur par le présent consortium (collecte d'échantillons avant raccordement et ouverture de l'hôpital).

2/ évaluation des dangers « microbiologiques » par approche métagénomique (notamment en ciblant de nouveaux gènes plus spécifiques des bactéries pathogènes).

3/ évaluation des dangers « chimiques » par analyse des médicaments dans des effluents aqueux (capteurs passifs - POCIS) et dans des matrices microbiennes environnementales (notamment avec des procédures extraction/analyse spécifiques).

4/ évaluation de l'effet filtre des biofilms épilithiques - rétention de médicaments et de bactéries pathogènes - en fonction de la composition des communautés microbiennes et algales.

### Argumentation du choix des questions

---

Danger microbiologique : Le milieu hospitalier est une source majeure de bactéries pathogènes, et l'association dans les effluents urbains avec des antibiotiques pourraient leur conférer des avantages sélectifs élevés dans les cours d'eau récepteurs de rejets de STEP, et favoriser la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques.

Danger chimique : Identifier des actions prioritaires pouvant être mises en oeuvre pour réduire la contamination des eaux par les résidus de médicaments fait partie du Plan national sur les résidus de médicaments

### Description des méthodes mises en oeuvre

---

1/ 5 campagnes d'échantillonnage sur site en sortie de « file urbaine » et « file hôpital » et dans la rivière réceptrice (amont, sortie des files dans le milieu, aval) sur 8 km

2/ Analyse des médicaments: extraction/concentration/purification automatisées sur biofilms/capteurs passifs/ effluents et eaux naturelles puis analyse quantitative par LC/MS-MS triple quadripôles

3/ Étude métagénomique (pyroséquençage de type Roche 454) des échantillons de biofilms: (1) communautés bactériennes pathogènes (gènes tpm ciblant les espèces pathogènes retrouvées en milieu hydrique et rrs codant le 16S rRNA) (2) communauté bactérienne totale (gène 16S), (3) communauté de microalgues (gènes 18S et rbcL)

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Institut de chimie de Poitiers- UMR 7285 ENSIP - Poitiers**

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Labanowski

### **Equipe 2 : INRA UMR CARRTEL - Thonon-les-bains**

Responsable de l'équipe : Mme Agnès Bouchez

### **Equipe 3 : CNRS UMR5557 Ecologie Microbienne - Villeurbanne**

Responsable de l'équipe : Mme Laurence Villard-Marjolet

### **Equipe 4 : GRAIE CEI-Insavalor - villeurbanne**

Responsable de l'équipe : Mme Elodie Brelot

---

# Résumé PLURIPREV - 2012\_2\_113

---

**Responsable scientifique** : Mme Sandrine Caroly

**Organisme** : Laboratoire Pacte IEP - Grenoble

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Les conditions d'une activité collective entre les acteurs de la prévention des risques professionnels : enjeux de pluridisciplinarité et de prévention durable

---

## 2. Questions à la recherche

SHS 2 - Dynamiques de mobilisation, processus d'alertes et mise à l'agenda public des risques

SHS 3 - Savoirs profanes, savoirs experts et coproduction de connaissances sur les risques sanitaires

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

L'objectif est de comprendre les différentes formes de travail collectif (de la co-action à la collaboration) entre les médecins du travail et les acteurs de la prévention – IPRP, ergonomiste, psychologue du travail, kinésithérapeute, ergothérapeute, ingénieur en prévention des risques et infirmière du travail. Plus précisément, il s'agit d'analyser les modalités de coopération entre les acteurs selon la nature des risques (TMS, RPS, risques chimiques), le contexte de l'entreprise et les ressources disponibles à la pluridisciplinarité (expérience, collectif, réseau, infrastructure). En effet, nous explorerons les manières dont les savoirs experts des acteurs de la prévention sont mobilisés dans les échanges collectifs et les processus de coproduction des connaissances favorisant l'action individuelle et/ou collective de prévention. Le but de notre étude est de questionner les différentes formes de travail collectif et de collectif de travail propice au développement de l'activité de chacun.

---

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

Suite à une recherche sur l'activité des médecins du travail dans la prévention des TMS (ANR SEST 2007), nous observons peu de coopération entre les médecins du travail et les préventeurs – sauf quelque fois dans le cadre de dispositif de maintien à l'emploi, interne à l'entreprise ou externe (cellule départementale, équipe pluridisciplinaire dans le service inter-entreprise). Les professionnels ont plutôt tendance à travailler de façon séparée, selon leur domaine de compétences. Dans ce cas, le travail collectif relève plus de la co-activité. La coopération se développe davantage avec les acteurs de l'entreprise (DRH, infirmière, chef d'équipe) avec le temps, parfois fragilisé lors de changement d'acteur. Au Québec, la collaboration entre le médecin du travail, l'infirmière et le technicien HSE relève d'une approche collective de la prévention primaire.

Par ailleurs, lorsque les préventeurs arrivent à construire un système de prévention qui articule les logiques de gestion/structuration et d'alerte, les pratiques de prévention peuvent progresser.

Notre projet comporte un aspect novateur par rapport à ces recherches : il porte sur les situations de relations entre les acteurs de la prévention, les freins au travail collectif et ses ressources, et non plus sur l'activité d'un seul acteur en interaction avec d'autres. Notre point de départ sera de déceler les formes de coopération entre les préventeurs selon trois types de risque complexe et émergent (TMS, RPS, risques chimiques).

Ce projet en sciences humaines et sociales vise à mettre en évidence les processus de construction sociale de la prévention, en produisant des connaissances sur les différentes formes de l'action collective dans la prévention des risques.

## Argumentation du choix des questions

---

Notre approche méthodologique est pluridisciplinaire. Elle emprunte à l'ergonomie, la clinique du travail, la sociologie autour d'un objet commun d'étude, l'activité réelle de travail. Les résultats produits par l'analyse de l'activité feront avancer les connaissances de la façon suivante :

- la compréhension des activités collectives : quels sont les territoires de compétences et les modalités d'action respectives ? Comment les acteurs arrive-t-il à négocier leur zone d'action ? Quels sont les savoirs et savoir-faire mobilisés qui favorisent la construction d'un diagnostic partagé et la répartition du travail ? En quoi le travail collectif facilite l'élaboration de règles communes, le partage de valeurs communes ? De quelle façon la construction de collectif de travail favorise la prévention durable des risques professionnels ?
- la prise en compte de la perception des risques par les salariés (savoir profane) dans les actions de prévention : il s'agit ici d'une approche sociale et humaine des risques. Comment les acteurs de la prévention appréhendent-ils la perception des risques du salarié ? Comment en tiennent-ils compte dans leur action, leur échange, leur diagnostic opératif commun ? En quoi l'intégration du rapport au risque du salarié peut favoriser l'efficacité de la prévention des différents acteurs ?
- le développement de l'activité de prévention : notre approche ne consiste pas seulement à produire des connaissances à partir d'une description d'une diversité de situations de travail collectif. Elle repose aussi sur l'accompagnement de collectifs pluridisciplinaires en faveur du développement des activités individuelles et collectives de prévention des risques, qui produiront de nouvelles connaissances.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

30 Entretiens semi-directif, 20 entretiens d'auto-confrontation. Suivi d'une dizaine d'équipe pluridisciplinaire. 30 jours d'observation de l'activité. 15 entretiens collectifs (méthodologie d'entretien d'instruction au sosie et d'auto-confrontation croisée ou collective).

Calendrier : Année 1 : construction du protocole d'analyse de l'activité collective, contact avec le terrain, entretiens individuels, suivi d'équipes pluridisciplinaires.

Année 2 : analyse des données, accompagnement d'équipes pluridisciplinaires dans le développement de leur activité de prévention des risques

Année 3 : production du rapport, publication, valorisation de la recherche

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Laboratoire Pacte IEP - Grenoble**

Responsable de l'équipe : Mme Sandrine Caroly

### **Equipe 2 : Université Bordeaux 1 Département HSE - Gradignan**

Responsable de l'équipe : M. Alain Garrigou

---

# Résumé POTOX - 2012\_2\_013

---

**Responsable scientifique** : Mme Armelle Baeza

**Organisme** : Université Paris Diderot-Sorbonne Paris Cité - Paris

## 1. Titre

Projet complet

36 mois

Identification d'un indicateur du potentiel oxydant des particules atmosphériques

## 2. Questions à la recherche

AIRR AIR 2 - Améliorer la connaissance sur les émissions et la caractérisation chimique de la combustion de biomasse en particulier les feux de forêt et de jardins.

AIRR AIR 6 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur)

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

La réglementation Européenne relative à la pollution particulaire (directive 2008/50/CE) repose sur des mesures en masse (PM) qui restent peu satisfaisantes pour rendre compte de manière réaliste de l'impact sanitaire de cette pollution particulaire caractérisée par une multitude de sources. Les nombreuses études toxicologiques aussi bien in vivo qu'in vitro ont souligné l'importance du stress oxydant et de la réponse inflammatoire dans les effets cardiorespiratoires des particules. Le stress oxydant résulte des propriétés oxydantes intrinsèques des PM mais aussi des réponses moléculaires que les PM induisent dans les cellules cibles pulmonaires.

Le premier objectif de notre étude est de comparer plusieurs méthodes de mesure du potentiel oxydant (PO) des PM en condition acellulaire et d'en retenir une considérée comme un indicateur fiable et intégrateur de la toxicité cumulée des nombreux composés constitutifs des PM. Cet indicateur se veut être 1) prédictif des effets oxydants et inflammatoires induits par les PM, 2) valide pour des sources atmosphériques contrastées et 3) facilement déployable.

Le deuxième objectif de ce projet est de conforter la pertinence de cet indicateur sur des échantillons atmosphériques contribuant ainsi à statuer sur 1) les bénéfices sanitaires liés à la mise en place en France des Zones d'Actions Prioritaires pour l'Air (ZAPA) et 2) la forte pollution induite par la combustion de biomasse (chauffage bois) sur nos villes en hiver.

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

Ce projet veut avant tout doter la communauté française d'un indicateur (PO) qu'elle ne possède toujours pas.

Pour se faire, le projet POTOX mettra en oeuvre des protocoles opératoires innovants (approche acellulaire), éprouvés (stress oxydant, inflammation) et exploités dans le projet ANR CES MEGATOX (PI = J. Sciare, LSCE & A. Baeza, RMCX).

L'originalité de ce projet n'est pas uniquement méthodologique mais permettra d'apporter de nouvelles connaissances sur l'impact biologique des PM<sub>2.5</sub> pour deux sources aux toxicités avérées (combustion trafic/biomasse) :

- + sur une station parisienne de proximité au trafic avant et pendant la mise en oeuvre de la restriction de circulation des vieux véhicules les plus polluants (ZAPA). Ce travail se fera en lien avec le programme PRIMEQUAL « PREQUALIF » (PI= J. Sciare, LSCE)
- + sur la période hivernale 2013 à l'occasion des pics de pollution liés au chauffage au bois qui seront

caractérisés en temps réel au supersite atmosphérique du SIRTA en région parisienne

## Argumentation du choix des questions

---

Face à la nécessité d'évaluer les bénéfices sanitaires liés à la mise en œuvre d'actions locales de réduction des émissions de particules, la mesure du potentiel oxydant des PM tend à se répandre rapidement (en Europe) sans qu'une évaluation critique des méthodes expérimentales de mesure du PO n'ait vraiment été réalisée. Ce projet veut évaluer la pertinence d'un indicateur du PO intégrateur d'expositions cumulées en le confrontant à une large gamme d'indicateurs biologiques éprouvés, pour des conditions atmosphériques réelles contrastées.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Tâche 1 : (mois 1 à 12) collecte et caractérisation physico-chimique de PM<sub>2.5</sub>/PM<sub>10</sub> collectés dans différents contextes. Quelques échantillons seront prélevés en grande quantité pour les développements méthodologiques auxquels s'ajouteront des prélèvements journaliers (prog. ZAPA et station du SIRTA) pour la valorisation de l'indicateur PO retenu. L'analyse chimique (ions, carbone, traceurs organiques, métaux, HAP) de ces échantillons associés à un traitement statistique (PMF de l'US EPA) permettra d'avoir pour chaque échantillon sa répartition en sources comme réalisée sur le programme AIRPARIF-LSCE « PARTICULES ».

Tâche 2 (mois 1 à 36): Le PO acellulaire sera évalué : par des mesures de radicaux (.OH, O<sub>2</sub>·-, organiques) par résonance paramagnétique électronique (RPE), par oxydation d'une sonde fluorescente (H<sub>2</sub>DCF-DA), par détection de cassure d'un ADN plasmidique et enfin par la mesure par HPLC de la déplétion d'anti-oxydants (urate et GSH) dans un fluide périciliaire synthétique en présence ou non d'activation métabolique.

Tâche 3 (mois 1 à 36): Les effets toxicologiques seront évalués sur des cellules épithéliales bronchiques (16HBE) et des cellules endothéliales d'artères pulmonaires humaines (HAPEC). La production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) sera mesurée via la sonde H<sub>2</sub>DCF-DA et par RPE. L'induction d'un stress oxydant sera suivie par l'étude de l'expression d'enzymes anti-oxydantes, par la mesure du ratio glutathion réduit/glutathion oxydé ainsi que par la détermination de lésions oxydatives de l'ADN (8 hydroxydéoxyguanosine). L'implication des composés organiques sera suivie par l'étude de l'expression d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques (Cytochrome P450 1A1). L'induction d'une réponse pro-inflammatoire issue du stimuli oxydant sera étudiée par quantification des cytokines secrétées.

Tâche 4 (mois 18 à 36) : identification de l'indicateur PO le plus pertinent par analyses de corrélation entre mesures acellulaires et réponses cellulaires. Validation et valorisation de l'outil de mesure du PO sélectionné sur une gamme plus large de PM (combustion fossile du trafic sur ZAPA, combustion de biomasse sur SIRTA).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Université Paris Diderot-Sorbonne Paris Cité - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Armelle Baeza

### **Equipe 2 : LSCE (CNRS-CEA), CEA ORME DES MERISIERS - GIF/YVETTE**

Responsable de l'équipe : M. Jean Sciare

### **Equipe 3 : CRCTB INSERM U1045 Université Bordeaux Segalen - Bordeaux**

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Baudrimont

---

# Résumé PrémaBQuA - 2012\_2\_157

---

**Responsable scientifique** : M. Frédéric Mauny

**Organisme** : CHU - Hôpital Saint Jacques Centre de méthodologie clinique - BESANCON

---

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Prématurité et multi exposition environnementale : bruit et pollution atmosphérique en milieu urbain.

---

## 2. Questions à la recherche

N5ON 1 - Évaluation des effets extra-auditifs du bruit pour la population et chez les travailleurs, des transports terrestres (dont le transport ferroviaire) et aérien (spectre, tonalité, caractère impulsionnel), des équipements de proximité (stands de tir, terrains de sport) et des lieux de travail (notamment secteur tertiaire).

SHS 1.2 - cumul d'inégalités environnementales, effets de l'insalubrité et de la sur-occupation de l'habitat sur la santé physique et mentale et les conditions de vie des populations

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

L'objectif de ce projet est de tester la relation entre la prématurité et la multi exposition environnementale au bruit et à la pollution atmosphérique en milieu urbain, et d'évaluer la part relative de chacun de ces facteurs et les éventuels effets synergiques.

---

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

La prématurité a de lourdes conséquences sur le devenir et le développement physique et intellectuel des enfants. Cette prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée selon l'OMS) est associée à de nombreux facteurs liés au déroulement de la grossesse (grossesses multiples, infection, hémorragie...), à la mère (âge, tabagisme, antécédents gynéco obstétricaux), et aux conditions socio-économiques et professionnelles. Certains facteurs environnementaux, tels que la pollution atmosphérique ou l'exposition au bruit semblent pouvoir être incriminés. La part relative de chacun de ces facteurs, et plus encore l'effet potentiel d'une multi exposition de la femme enceinte à ces facteurs environnementaux, reste pour autant inconnue.

En milieu urbain, la concentration d'un nombre élevé de sources d'émission sonore et de polluants atmosphériques communes (transports routiers) crée les conditions optimales d'une multi-exposition environnementale. Pour autant, le risque sanitaire associé aux multi-expositions est difficile à évaluer, en raison du manque d'information sur l'effet conjoint de différents agents (cumulatif, potentialisant...) et des contraintes météorologiques qui compliquent l'évaluation des expositions. A l'échelle d'une agglomération, la multi-exposition présente une variabilité spatiale et temporelle largement méconnue. Les rares travaux portant sur la quantification conjointe des niveaux d'exposition environnementale au bruit et à la pollution atmosphérique montrent une corrélation modérée et variable. Quelques études épidémiologiques ont analysé les effets conjoints de ces deux agents sur les pathologies cardiovasculaires, respiratoires ou la gène. Yorifuji et al. (2011) ont récemment quantifié le lien entre prématurité et distance domicile / voie à fort trafic, sans pour autant dissocier les nuisances sonores de la pollution atmosphérique. A notre connaissance, aucune étude portant sur les conséquences d'une multi exposition environnementale pendant la grossesse n'a été conduite.

## Argumentation du choix des questions

---

NSON1 + AIRR : Étude des niveaux d'exposition des populations vulnérables (femmes enceintes) à une pollution en mélange (bruit et pollution de l'air), et analyse de la relation avec la prématurité  
SHS - RISQSAN 1.2 : étude du cumul d'inégalités environnementales par la prise en compte du niveau socio-économique des patientes dans l'analyse

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Etude épidémiologique analytique de type cas-témoins multicentrique.

Population cible : ensemble des naissances issues d'une mère habitant sur la commune de Besançon ou de Dijon, ayant accouché dans un des deux CHU entre 2006 et 2010, à l'exclusion des interruptions médicales de grossesse.

Trois groupes d'inclusion constitués : les grossesses multiples, les grossesses uniques avec pathologies associées, les grossesses uniques liées à un travail prématuré spontané ou à une rupture prématurée des membranes. Les cas sont définis par un accouchement avant 37 SA. Les témoins sont appariés sur les critères de lieu d'accouchement, d'âge de la mère, et de groupe d'inclusion. Les sujets sont identifiés à l'aide du dossier obstétrical informatisé du CHU de Besançon ou du dossier du réseau de périnatalité de Bourgogne. Au total, 4800 naissances seront incluses dans l'étude.

Les expositions sont évaluées en fonction des coordonnées géographiques du domicile de la patiente à partir de modèles d'émission-diffusion établis à l'échelle des deux agglomérations. La pollution atmosphérique sera modélisée à l'aide des logiciels CIRCUL'AIR (émission de polluant à l'échelle de chaque tronçon de voies) et ADMS-Urban (diffusion). Le niveau sonore environnemental sera modélisé à l'aide du logiciel MITHRA SIG. Ce projet bénéficiera de travaux acoustiques antérieurs réalisés à Besançon par le consortium et à Dijon par la communauté d'agglomération du « Grand Dijon » et des travaux effectués par les associations de surveillance de la qualité de l'air de Bourgogne et de Franche-Comté.

Calendrier : autorisations, identification des sujets (2013), recueil, finalisation des modèles et détermination des expositions (2014), analyse, rédaction (2015).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : CHU - Hopital Saint Jacques Centre de méthodologie clinique - BESANCON**

Responsable de l'équipe : M. Frédéric Mauny

### **Equipe 2 : CHU de Dijon Département d'Informatique Médicale - DIJON**

Responsable de l'équipe : Mme Catherine Quantin

### **Equipe 3 : Université de Franche-Comté -UMR Chrono-Environnement La Bouloie - Besançon**

Responsable de l'équipe : Mme Nadine Bernard

### **Equipe 4 : Atmo Franche-Comté - BESANCON**

Responsable de l'équipe : M. Francis Schweitzer

### **Equipe 5 : ATMOSF'air BOURGOGNE - DIJON**

Responsable de l'équipe : Mme Monteiro Sandrine

### **Equipe 6 : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment 24 rue Joseph Fourier - Saint-Martin d'Hères**

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Defrance

### **Equipe 7 : Université de Franche-Comté - Besançon**

Responsable de l'équipe : Mme Hélène Houot

---

# Résumé QSAR-LAV - 2012\_2\_064

---

**Responsable scientifique** : M. James Devillers

**Organisme** : CTIS - Rillieux La Pape

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

---

Identification de nouvelles substances actives en LAV par modélisation QSAR

---

## 2. Questions à la recherche

---

LAVE 1 - Stratégies de contrôle de la transmission, plus ciblées et plus durables (identification de nouvelles substances actives et produits biocides pertinents pour la LAV, méthodes et intérêt d'une lutte par biocides alternatifs, gestion des résistances, lutte biologique, lutte génétique, lutte communautaire, identification et élaboration d'indicateurs d'efficacité des méthodes de lutte et d'impact sur les organismes non-cibles)

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

Les maladies vectorielles (e.g., dengue, paludisme) connaissent une recrudescence importante dans de nombreuses régions du globe suite aux phénomènes de résistance aux insecticides, à l'apparition de modifications génétiques chez les pathogènes, aux changements climatiques, à la globalisation des échanges, etc. Désormais, ces maladies concernent aussi l'Europe (e.g., chikungunya). En l'absence de vaccins et de traitements thérapeutiques efficaces, le recours à la lutte anti-vectorielle (LAV), qui repose beaucoup sur l'emploi d'insecticides, reste le seul moyen de protéger les populations humaines et animales. Cependant, la mise en application de la directive européenne 98/8/CE a conduit au retrait d'insecticides potentiellement utilisables en LAV sans que ceux-ci soient remplacés. Cela réduit le panel de molécules disponibles pour les opérateurs. Pour des questions de rentabilité, aucune des molécules utilisées actuellement en LAV a été développée spécifiquement pour cet usage. Il y a donc un besoin impérieux d'utiliser des méthodes *in silico* pour identifier de nouvelles molécules actives car elles permettent des gains de temps et d'argent comparés aux approches classiques. Ces méthodes, largement utilisées en pharmacologie, commencent à être employées en LAV. C'est pourquoi nous proposons d'élaborer des modèles de type structure-activité (QSAR) pour identifier de nouvelles molécules en LAV, de les synthétiser et enfin, de les tester au laboratoire sur différentes souches de moustiques d'*Aedes aegypti*, vecteur de la dengue, chikungunya et de la fièvre jaune.

---

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

---

Si quelques modèles QSAR dédiés à la LAV existent, leurs estimations n'ont jamais, à notre connaissance, été confirmées par des phases de synthèse et de tests en laboratoire. Le caractère original et novateur du projet réside également dans sa finalité qui est l'élaboration de nouvelles molécules utilisables en LAV.

---

### Argumentation du choix des questions

---

Le projet répond à deux questions à la recherche : « identification de nouvelles substances actives et produits biocides pertinents pour la LAV » et « gestion des résistances » puisque l'utilisation de nouvelles molécules limite intrinsèquement l'apparition de résistances.

La découverte de nouveaux larvicides présentant un mécanisme d'action original et une forte sélectivité est un enjeu majeur car elle permettra d'étoffer la panoplie très restreinte des solutions de traitement existantes en LAV et d'augmenter nos connaissances sur les liens entre structure des molécules et leur résistance potentielle.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

**Modélisation (18 mois).** La banque de données ToxMosq (CTIS) constituée de CE50 obtenues sur larves d'*A. aegypti*, dans des conditions expérimentales compatibles, pour plus de 300 molécules réparties en différentes séries structurales sera utilisée pour élaborer les modèles QSAR congénériques et non-congénériques. Les molécules (juvénoïdes, insecticides) seront codées par des descripteurs topologiques et physico-chimiques 2D et 3D. Des méthodes linéaires (e.g., PLS) et non linéaires (e.g., réseaux de neurones, machines à vecteurs de support) seront utilisées pour construire des modèles qui subiront une validation interne (i.e., LOO) et externe par échantillons tests. Le ou les modèles sélectionnés seront utilisés pour prédire l'activité théorique d'un grand nombre de molécules non synthétisées.

**Synthèses (10 mois).** Les 20 molécules candidates les plus actives in silico seront synthétisées. La synthèse visera à modifier la nature et la position des groupements fonctionnels sur les motifs structuraux communs aux molécules appartenant au domaine d'application du ou des modèles sélectionnés. Elle sera suivie d'une étape de purification (>95 %) et d'une caractérisation par RMN et spectrométrie de masse.

**Tests (8 mois).** Les activités larvicides des 20 molécules candidates seront mesurées au moyen d'un test de criblage en gobelet de 100 ml contenant 25 larves d'*Ae. aegypti* (souche sensible Bora Bora) au stade L3, à raison de 3 concentrations croissantes et de 4 réplicas. Les molécules seront mises en solution dans l'éthanol à 96%. Quatre gobelets non traités de 25 larves serviront de témoin. Les gobelets seront maintenus à 25-28°C. Un contrôle de mortalité sera effectué à T+24, 48 et 72 h. Le nombre d'adultes émergents sera aussi comptabilisé et comparé aux témoins, et ce, jusqu'à ce que toutes les larves du lot soient mortes ou aient émergé. Les 5 molécules les plus actives feront l'objet d'un test classique et complet permettant de déterminer les doses létales (DL50, 90 et 99) et les inhibitions d'émergence (IE50, 90, 99). Ces tests complets seront réalisés sur la souche Bora-Bora et sur différentes souches résistantes issues de différentes zones de la Martinique, région dans laquelle la résistance d'*Ae. aegypti* aux organophosphorés et aux pyréthrinoïdes est bien connue.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : CTIS - Rillieux La Pape**

Responsable de l'équipe : M. James Devillers

### **Equipe 2 : Université Paul Sabatier Université Paul Sabatier - toulouse**

Responsable de l'équipe : M. Armand Lattes

### **Equipe 3 : EID Méditerranée - Montpellier**

Responsable de l'équipe : M. Christophe Lagneau

### **Equipe 4 : Centre de Démoustication/Lutte antivectorielle - FORT DE FRANCE**

Responsable de l'équipe : M. Andre Yebakima

---

# Résumé REPRO - 2012\_2\_099

---

**Responsable scientifique** : Mme Emilie Legrand

**Organisme** : Université du Havre - Le Havre

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**24 mois**

---

Santé reproductive et travail : la prévention des risques reprotoxiques chez les femmes

---

## 2. Questions à la recherche

SHS 2 - Dynamiques de mobilisation, processus d'alertes et mise à l'agenda public des risques

SHS 3 - Savoirs profanes, savoirs experts et coproduction de connaissances sur les risques sanitaires

SHS 4 - Caractérisation, expression et traitement des différents registres d'incertitude ou d'ignorance, d'ordre scientifique et d'ordre « social » (e.g concernant les conditions de production, distribution, d'utilisation, de contrôle d'un facteur de risque) dans l'évaluation et la gestion des risques sanitaires

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Comment la question de la santé reproductive des femmes est-elle appréhendée dans le cadre d'un milieu de travail potentiellement exposant à des substances chimiques toxiques pour la reproduction ? Le cœur de ce projet consiste à interroger les risques reprotoxiques et les enjeux de prévention qu'ils soulèvent, pendant les périodes de grossesse et d'allaitement comme celle de la conception. Pour cela, la recherche poursuit trois objectifs :

1) Saisir les représentations des risques reprotoxiques, aussi bien chez les différents acteurs concernés par la prévention que chez les femmes salariées, en s'attachant aux logiques sociales, professionnelles et biographiques à l'œuvre et donc en diversifiant les milieux professionnels.

Ce premier objectif vise, entre autres, à mettre en lumière les enjeux cognitifs soulevés par les risques reprotoxiques en s'attachant à la façon dont les différents acteurs construisent leur définition de la situation (à risque ou pas) et selon quels arbitrages.

2) Parvenir à une meilleure connaissance de la façon dont les organisations étudiées gèrent la question des risques reprotoxiques (notamment de catégorie 3) et de leur prévention en interne (médecin du travail, CHSCT, représentants syndicaux, employeurs, services HSE, ressources humaines...) et le cas échéant, avec le concours d'acteurs externes (inspecteur du travail, Carsat...). Comment les règles juridiques influencent les pratiques de prévention ? Autour de ce deuxième objectif, il s'agit notamment de comprendre comment est envisagée la conciliation entre le travail et la protection de la santé des femmes dans ces situations à risque ?

3) Mettre en relief les politiques à l'œuvre en matière de risques reprotoxiques. Partant de l'hypothèse d'un déficit de connaissances sur ces risques, nous tenterons de rendre compte du degré de (re) connaissance institutionnelle et des actions déployées à leur égard.

Ces différents aspects feront l'objet d'une analyse multi-sites où il s'agira d'être attentif aux différences régionales aussi bien en ce qui concerne les configurations d'acteurs que les politiques régionales en matière de prévention des risques reprotoxiques.

---

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

L'originalité du projet tient au caractère inédit et, nous semble-t-il, heuristique d'une recherche qui porte sur les risques reprotoxiques à trois niveaux :

- celui de l'exposition des femmes sur leur milieu de travail, avant, pendant et après la grossesse

(allaitement).

- celui de la représentation de ces risques.
- et enfin de leurs modalités de gestion en interne comme en externe.

### Argumentation du choix des questions

---

Notre projet s'inscrit dans l'axe 4 et combine plus particulièrement les thèmes 1 et 3. La recherche proposée s'inscrit dans les questions relatives aux SHS (2, 3, 4).

Pertinence des résultats attendus :

- Pour SHS 2 : comprendre, d'une part, la place que revêt la question de la prévention des risques reprotoxiques sur l'agenda institutionnel régional et d'autre part, analyser les pratiques institutionnelles à l'œuvre.
- Pour SH3 : l'approche qualitative, outre éclairer les différentes pratiques et représentations à l'égard des risques reprotoxiques, permettra de mettre au jour les différents savoirs en présence, celui des experts comme celui des profanes et la façon dont ils s'articulent, se concurrencent, s'ignorent ou encore s'alimentent mutuellement, afin in fine, de comprendre comment les enjeux cognitifs, autour de risques incertains et différés, influent sur le déploiement de la prévention et selon quelles modalités.
- Pour SH4 : approfondir la compréhension des représentations des risques reprotoxiques devrait permettre de saisir les modalités de l'exposition au cours du travail réel, de mise en œuvre et d'appropriation (leviers, obstacles) de la prévention.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

La méthodologie comportera :

- Des réunions régulières d'un comité de pilotage technique et scientifique pluridisciplinaire.
- Une enquête menée concomitamment sur 4 sites régionaux (Ile de France, Haute-Normandie, Midi-Pyrénées, Aquitaine) visant à mettre en perspective les différences et/ou similitudes régionales (quelles dynamiques locales à l'égard de la prévention des reprotoxiques ?)
- Des récits d'expérience de femmes salariées qui rendront compte de l'histoire de leur exposition aux reprotoxiques, de leur parcours de grossesse en milieu de travail, de leurs représentations et de leurs attitudes face à ces risques.
- Des monographies d'organisations où la présence de substances reprotoxiques est identifiée et à forte concentration féminine, afin de cerner précisément l'organisation de la prévention dans les organisations étudiées.
- Des entretiens avec, d'une part, des acteurs institutionnels pour cerner la façon dont les risques reprotoxiques sont appréhendés et pris en compte dans les politiques régionales, et d'autre part avec des professionnels de santé concernés par la santé reproductive pour comprendre leur positionnement à l'égard de ces risques.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : CIRTAI Université du Havre - Le Havre**

Responsable de l'équipe : Mme Emilie Legrand

### **Equipe 2 : CENTRE EMILE DURKEIM dpt de sociologie - BORDEAUX**

Responsable de l'équipe : Mme Béatrice Jacques

### **Equipe 3 : LISST-CERS - Toulouse**

Responsable de l'équipe : Mme Anastasia Meidani

### **Equipe 4 : DySoLa- Université de Rouen**

Responsable de l'équipe : M. Arnaud Mias

---

# Résumé RFExpo-ELFE - 2012\_2\_160

---

**Responsable scientifique** : Mme Ghislaine Bouvier

**Organisme** : ISPED - EA3672 Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement - Bordeaux

---

## 1. Titre

## Projet complet

48 mois

Exposition aux radiofréquences des enfants de la cohorte ELFE

---

## 2. Questions à la recherche

RFES 3.2 - définition de protocoles adaptés aux différentes situations d'exposition (notamment co-expositions avec d'autres agents physiques ou chimiques), participation à des études de cohortes internationales, notamment l'étude COSMOS, ou nationales, notamment l'étude ELFE

RFES 6.2 - quantification des expositions individuelles

RFES 6.3 - définition d'indicateurs pertinents pour représenter l'exposition individuelle ou de la population

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Le projet vise à caractériser de façon prospective l'exposition aux radiofréquences (RF) des enfants de la cohorte française ELFE, débutée en 2011. Une étude d'exposition sur un échantillon d'enfants, à l'âge de trois ans, en 2014, nous permettra de confronter les résultats de mesures réalisées à l'aide d'un exposimètre aux informations obtenues grâce aux questionnaires, au budget espace-temps et aux cartographies existantes. Les enseignements tirés de cette étude de terrain permettront ensuite d'affiner l'estimation des expositions de l'ensemble des enfants inclus dans ELFE.

---

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

Les expositions aux radiofréquences de la population, et en particulier des enfants, sont encore mal connues, tandis que leur développement rapide a engendré des questionnements sur les effets sanitaires. Depuis les années 90, les effets des radiofréquences (RF), et surtout du téléphone portable, ont été beaucoup étudiés, en raison des fortes doses émises à proximité du cerveau, dont les tumeurs sont d'étiologie mal connue. Les nombreuses études menées ne mettent pas clairement en évidence une augmentation du risque, excepté pour les plus forts utilisateurs et le risque de gliome et de neurinome de l'acoustique. Le lien entre utilisation du téléphone portable et survenue de tumeurs cérébrales chez l'enfant a encore été peu étudié, du fait du manque de recul concernant l'exposition. L'étude CEFALO n'a pas observé d'augmentation de risque significative, excepté si l'on considère le temps écoulé depuis le premier abonnement. À ce jour, les radiofréquences sont classés comme carcinogènes possibles par le CIRC. Enfin, les effets non cancérogènes des RF, notamment sur le développement de l'enfant, sont actuellement débattus.

Les études passées ont souvent étudié une source principale d'exposition aux RF, ou parfois quelques sources, alors que ces deux dernières décennies ont vu une explosion du nombre de sources, de plus faibles intensités mais à proximité immédiate des utilisateurs et notamment des enfants. La plupart des études épidémiologiques ont eu jusqu'à présent une approche écologique, ou fait des mesures ou calculs a posteriori, ou encore ont utilisé des indicateurs indirects, beaucoup plus rarement des mesures individuelles en temps réel.

Des études d'exposition de la population générale aux RF ont été menées ces dernières années en France, mais n'ont pas effectué de suivi longitudinal afin d'observer les évolutions dans le temps, en termes de sources notamment. Pourtant, les expositions de l'enfant évoluent, de la gestation, où son exposition est

issue de celle de la mère, à la petite enfance, où son exposition est majoritairement résidentielle. En grandissant, s'y ajoutent l'exposition à l'école et dans les transports, puis l'exposition liée aux téléphones portables et autres nouvelles technologies.

Ainsi, ce projet présente l'originalité d'étudier de façon prospective, longitudinale, l'exposition d'enfants à de nombreuses sources de radiofréquences, depuis la gestation jusqu'à l'âge adulte, en prenant en compte leurs évolutions temporelles. La campagne de mesures individuelles sur un échantillon d'enfants ELFE permettra d'identifier les facteurs et les sources influençant les expositions.

## Argumentation du choix des questions

---

Questions RFES 3.2, RFES 6.2, RFES 6.3

Le schéma de cohorte de ELFE permet l'évaluation longitudinale des expositions; ainsi, l'évolution des expositions aux RF du fœtus, puis de l'enfant à différents âges, tant qualitative que quantitative et les expositions nouvelles (WiMax, etc.) pourront être identifiées et mesurées, et leur impact sur l'exposition totale évalué. Les expositions résidentielles dépendent de caractéristiques (habitat rural/ urbain, étage, sources environnantes et distance du logement, ...), que l'échelle nationale de l'étude ELFE nous permettra de refléter.

L'étude d'exposition contribuera à déterminer la part des différentes sources et les facteurs pouvant influencer l'exposition individuelle aux RF. La comparaison des mesures aux questionnaires et aux cartographies nous permettra de définir des indicateurs pertinents pour évaluer l'exposition de tous les enfants de la cohorte.

Lors de l'étude ultérieure du lien entre exposition aux RF et événements de santé, l'estimation concomitante dans ELFE de l'exposition aux autres rayonnements (EBF, champs statiques, UV, ionisants) et à différents produits chimiques nous permettra d'étudier les interactions.

De nombreux facteurs impliqués dans le développement de l'enfant et la survenue d'événements sanitaires seront également renseignés (socio-démographiques, psycho-sociaux, antécédents familiaux, ...) et pris en compte.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

La reconstitution des expositions prénatales durera 18 mois à partir de 2013, et l'estimation des expositions postnatales nécessitera une année de travail à partir de 2014. Le codage des emplois /tâches /activités et une matrice emploi-exposition permettront d'estimer l'exposition professionnelle maternelle. L'exposition environnementale (Wi-Fi, DECT, téléphone portable, écoute-bébé, modes de déplacement, ...) sera estimée grâce aux questions posées à 2 mois et 2 ans. Les expositions aux antennes radio/TV, stations de base, etc. aux domicile, lieu de garde et écoles seront estimées par des méthodes géographiques (géocodage des adresses et cartographies).

400 enfants participeront à l'étude d'exposition en 2014 ; différentes bandes de RF seront mesurées grâce à un exposimètre type EMF SPY140 sur 24 h, avec un budget espace-temps pour identifier les micro-environnements / activités durant la période de mesure. Un an sera nécessaire pour cette étude d'exposition puis 18 mois pour exploiter les données (années 2015-2016) et 6 mois pour la valorisation des résultats.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : ISPED - EA3672 Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement - Bordeaux**

Responsable de l'équipe : Mme Ghislaine Bouvier

**Equipe 2 : INERIS - Verneuil-en-Halatte**

Responsable de l'équipe : M. René De Seze

---

# Résumé SCORISK-PRO - 2012\_2\_018

---

**Responsable scientifique** : M. Jean-François Hamel

**Organisme** : LEEST LEEST - Faculté de Médecine- Rue Haute de Reculée - angers

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**24 mois**

---

Calcul d'un score d'évaluation des risques professionnels physiques et organisationnels

---

## 2. Questions à la recherche

---

SHS 5.5 - Développement des méthodes de quantification des couts/bénéfices appliquées à la prise en charge des maladies, et à la suppression et ou la diminution des expositions

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

L'objectif principal sera la création et la validation d'un score diagnostique d'expositions professionnelles basé sur les déterminants biomécaniques, psychosociaux et organisationnels du travail et appliqué aux troubles musculo-squelettiques (TMS). Un tel score permettra :

- l'identification par les préventeurs de situations professionnelles à risque indépendamment des caractéristiques individuelles et médicales des travailleurs,
- l'identification de secteurs professionnels nécessitant des actions ciblées de prévention.

---

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

---

L'évaluation des risques professionnels de survenue de TMS repose sur l'analyse des conditions de travail permettant de repérer les principaux facteurs de risque (FdR) de TMS. Cependant, la plupart des travaux sont basés sur la combinaison de données médicales et d'exposition [Roquelaure, 2002, 2004 ; Descatha, 2007 ; Hagberg, 2005]. Très peu de données sont disponibles sur l'évaluation a priori des risques liés à l'exposition professionnelle sans prise en compte des données médicales, alors qu'elle est au cœur de l'évaluation des risques en entreprise [Roquelaure, 2004 ; Descatha, 2007].

Enfin, les travaux de constitution de scores diagnostiques par modélisation sont relativement nouveaux dans le domaine de la santé au travail [Suarthana, 2007], et plus encore dans le champ des TMS [Kuijpers, 2006]. L'étude sera basée sur les données de surveillance des TMS dans les Pays de la Loire. Il s'agit de l'une des rares études épidémiologiques portant sur un échantillon de salariés représentatif d'une région et utilisant des outils validés d'évaluation des TMS et de l'exposition professionnelle aux principaux FdR identifiés [Ha 2009]. La taille importante de l'étude et sa représentativité permettent d'envisager une étude originale avec une puissance statistique satisfaisante.

---

### Argumentation du choix des questions

---

Les TMS constituent un enjeu majeur en santé au travail. De par leur nature multifactorielle, ils nécessitent une approche globale pouvant aller de l'étude de l'organisation du travail aux contraintes biomécaniques, rendant complexe l'évaluation des risques professionnels. Peu de travaux permettent de savoir s'il est possible de prédire la survenue des TMS à partir des données d'exposition indépendamment des données de santé (questionnaire sur les symptômes). Un score diagnostique d'exposition à risque de TMS basé sur les principales expositions professionnelles permettrait de hiérarchiser les situations de travail devant bénéficier d'une action de prévention.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

La situation de travail de chacun des individus recrutés dans le cadre de cette étude sera caractérisée par des variables organisationnelles, biomécaniques, et psychosociales.

Les 3710 individus inclus entre 2002 et 2005 dans le cadre de la première phase de recueil de la COhorte de SALariés LIgériens (COSALI) formeront la population d'étude permettant la création du score. La relation entre les différents FdR professionnels de TMS et la présence effective de TMS sera étudiée par 3 méthodes distinctes, permettant chacune la constitution d'un score : la régression logistique, l'analyse en clusters et l'analyse en classes latentes.

3268 individus recrutés dans le cadre de la phase pilote de la cohorte Constances en 2011 [Zins et al.] formeront la population de validation des scores. Cet échantillon étant parfaitement indépendant de la population d'étude, il sera alors possible d'estimer de façon non biaisée les caractéristiques des scores (sensibilité, spécificité).

Ces caractéristiques obtenues pour chacune des méthodes seront enfin comparées pour déterminer la méthode permettant l'obtention du score le plus performant.

Calendrier proposé :

Mois 1 à 4 : Pour deux TMS différents (TMS des membres supérieurs et lombalgies) : modélisation par régression logistique des risques de TMS en fonction des expositions professionnelles. Pour chaque TMS : création d'un score basé sur la régression logistique.

Mois 5 à 10 : Analyse en clusters des combinaisons observées d'exposition professionnelles. Caractérisation des clusters par les risques d'observer chacun des TMS considérés. Création d'un score basé sur les clusters d'exposition.

Mois 11 à 16 : Analyse en classes latentes des combinaisons observées d'exposition professionnelles. Caractérisation des classes latentes par les risques d'observer chacun des TMS considérés. Création d'un score basé sur les classes latentes d'exposition.

Mois 17 à 22 : Comparaison des caractéristiques des scores obtenus en fonction de la méthode employée.

Mois 23 à 24 : Rédaction du rapport scientifique.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : LEEST LEEST - Faculté de Médecine- angers**

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

---

# Résumé SESAP - 2012\_2\_166

---

**Responsable scientifique** : Mme Benedicte Jacquemin

**Organisme** : Inserm - Villejuif

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Influence des facteurs socio-économiques sur l'exposition à la pollution atmosphérique dans trois cohortes européennes : EGEA, SAPALDIA et ECRHS

---

## 2. Questions à la recherche

SHS 1.1 - élaboration de modèles d'analyse géographique des données sociales et de données sanitaires et/ou d'expositions

SHS 5.3 - Prise en compte des facteurs économiques et sociaux dans la discrimination des mesures de gestion des risques sanitaires

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

- 1) Etudier l'influence/ le rôle des facteurs socioéconomiques (notamment à travers l'étude des catégories socioprofessionnelles) sur l'exposition à la pollution atmosphérique dans trois cohortes en Europe (France : EGEA, Suisse : SAPALDIA, Europe : ECRHS)
- 2) Evaluer si cette association est géographiquement dépendante, c'est à dire évaluer si cette association est homogène en Europe, ou si elle dépend des villes, des pays ou des régions (par ex : Nord, Centre, Sud)
- 3) Evaluer si cette association diffère chez les sujets atteints d'une maladie chronique, dans ce cas précis patients asthmatiques ou sujets en surpoids

---

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

De nombreuses études ont démontré le rôle délétère de la pollution de l'air urbain sur la santé. Pour autant, l'exposition à certains polluants notamment ceux issus du trafic routier n'est pas homogène sur l'ensemble d'un territoire et peut varier selon plusieurs facteurs urbains et/ou individuels. Aux Etats-Unis, il a été montré que les personnes issues des minorités et dans une moindre mesure celles ayant les revenus les plus faibles cumulent les inégalités environnementales et sont les plus exposées aux nuisances urbaines, dont la pollution atmosphérique. Cependant, le constat américain ne peut pas s'appliquer en Europe où la répartition urbaine de la population est très différente et où les plus riches ont tendance à habiter dans les centres ville généralement plus pollués. Par ailleurs, les populations plus vulnérables, tels que les sujets atteints d'une maladie chronique telle que l'asthme, pourraient à l'intérieur d'une même ville ou pays avoir un comportement d'exposition différent. Il sera particulièrement intéressant d'étudier l'interaction entre niveau socioéconomique/pollution atmosphérique/obésité, puisque les sujets en surpoids sont plus sensibles aux effets de la pollution atmosphérique et que l'obésité est associée au niveau socioéconomique.

---

### Argumentation du choix des questions

SESAP (« Socio-Economical Status and Air Pollution ») répond au thème de recherche sur les Inégalités environnementales et sociales de santé (Axe4-Thème 4) puisque le projet portera sur les concepts d'inégalités environnementales liées aux inégalités sociales de santé, distribution des risques dans les populations et les territoires (SHS), ainsi le projet identifiera des populations vulnérables et/ou à risque élevé d'exposition en fonction de leur niveau socio-économique.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

POPULATIONS : trois cohortes avec des protocoles très similaires. (1) EGEA, [cesp.vjf.inserm.fr/~egeanet] Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, étude cas-témoin et familiale (2000 sujets vus en 1991-5 et en 2003-7, et EGEA3 en cours). (2) SAPALDIA, [www.sapaldia.net] Swiss cohort Study on Air Pollution and Lung and heart Diseases in Adults, étude suisse multicentrique en population générale (9500 adultes vus en 1991 et en 2002, et en cours une 3ème fois (2011)). (3) ECRHS, [www.ecrhs.org] European Community Respiratory Health Survey, étude paneuropéenne multicentrique en population générale (8000 adultes avec une estimation de la pollution atmosphérique, vus en 1990-1 et 1998-2002 et en cours une 3ème fois (2011-2012)).

POLLUTION ATMOSPHERIQUE : Grâce au projet européen ESCAPE [www.escapeproject.eu], les trois cohortes européennes disposeront d'estimations précises à l'adresse résidentielle de l'exposition à long terme aux NOx, NO2 et aux PM2,5 (modélisation "land use regression", données disponibles au printemps 2012) ainsi que d'informations sur la densité et la proximité au trafic. Pour certaines villes, des indicateurs socioéconomiques au niveau local seront également disponibles.

NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE : Création et homogénéisation de variables individuelles de classe socioprofessionnelle en accord avec les variables déjà existantes dans les trois cohortes, se basant sur le métier, situation actuelle et l'âge de fin d'études. Ceci se fera avec la participation de l'épidémiologiste sociale B. Galobardes (Université de Bristol).

ANALYSES EPIDEMIOLOGIQUES (2012-2014) : Les analyses porteront sur les associations entre les variables individuelles de catégories socioprofessionnelles et les estimations d'exposition à la pollution atmosphérique. Ensuite, les analyses porteront sur l'interaction du pays/région sur les associations décrites antérieurement. Finalement, des analyses seront faites en fonction du statut asthmatique ou de l'obésité (populations sensibles) pour évaluer si au sein d'une même catégorie socioprofessionnelle l'exposition à la pollution atmosphérique est la même suivant l'état de santé. Les analyses combineront les données des trois enquêtes tout en prenant en compte l'appartenance à des enquêtes différentes (modèles mixtes).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Inserm - Villejuif**

Responsable de l'équipe : Mme Benedicte Jacquemin

### **Equipe 2 : Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL) - Barcelona**

Responsable de l'équipe : M. Josep M Anto

### **Equipe 3 : Swiss TPH Department of Epidemiology and Public Health**

Responsable de l'équipe : M. Nino Kuenzli

---

# Résumé SocioAgriPest - 2012\_2\_135

---

**Responsable scientifique** : Mme Nathalie Jas

**Organisme** : INRA Unité RiTME - INRA - Ivry-sur-Seine

---

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Pesticides et santé des travailleurs agricoles : entre mise en visibilité et invisibilisation

---

## 2. Questions à la recherche

SHS 2 - Dynamiques de mobilisation, processus d'alertes et mise à l'agenda public des risques

SHS 3 - Savoirs profanes, savoirs experts et coproduction de connaissances sur les risques sanitaires

SHS 4 - Caractérisation, expression et traitement des différents registres d'incertitude ou d'ignorance, d'ordre scientifique et d'ordre « social » (e.g concernant les conditions de production, distribution, d'utilisation, de contrôle d'un facteur de risque) dans l'évaluation et la gestion des risques sanitaires

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Ce projet a pour objectif d'analyser la mise en visibilité des effets des pesticides sur la santé des travailleurs agricoles à l'œuvre en France depuis le tournant des années 1990 – 2000. En mobilisant des approches des sciences sociales, nous voulons étudier cette mise en visibilité dans quatre "mondes sociaux" différents qui sont cependant en relation de multiples manières : celui de la production des savoirs académiques, celui de la production des savoirs institutionnels, celui des mobilisations, celui des exploitations agricoles dans lesquelles des professionnels font face aux pesticides au quotidien. Chacun de ces "mondes sociaux" sera exploré au travers de l'étude d'une série de terrains : épidémiologie, ergo-toxicologie, toxicologie pour le premier ; travail de la DPR de l'ANSES, de la Commission Supérieure des Maladies Professionnelles en Agriculture, certains dispositifs de la MSA, pour le second ; Générations futures, Phyto-victimes et leurs ramifications pour le troisième ; les viticulteurs du Languedoc, du Val de Loire et les arboriculteurs du Gers pour le quatrième. Il s'agit pour nous de rendre compte des différents processus sociaux par lesquels certains effets des pesticides sur la santé des travailleurs agricoles sont rendus visibles, de décrire ce qui est effectivement rendu visible tout en montrant symétriquement ce que ces processus oublient et occultent.

---

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

Ce projet est original car il propose une enquête sociologique d'envergure, réunissant 7 chercheurs et un post-doctorant à recruter sur la question des rapports entre pesticides et santé des travailleurs agricoles, laquelle a été extrêmement peu investie par les sciences sociales en France. Par ailleurs, nous construisons un cadre d'analyse original à partir de propositions de la sociologie de l'ignorance, développée ces dernières années par des sociologues des sciences américains, dont nous enrichissons le questionnement et étendons les domaines d'investigation. Il s'agit de comprendre non pas seulement la production de l'ignorance mais, comment dans un même mouvement, sont à la fois produits des savoirs et de l'ignorance. Nous ne nous penchons pas seulement sur les sciences et l'expertise scientifique institutionnelle mais nous nous intéressons aussi aux (non) dévoilements opérés dans les mobilisations et l'expérience individuelle et collective de professionnels. Enfin, ce projet ambitieux porte sur des "mondes sociaux" qu'il étudie indépendamment, en les considérant chacun comme complexes. Il veut saisir les articulations – coopérations, conflits, indifférence - entre les acteurs et les dispositifs existant à l'intérieur de chaque monde, et entre les différents mondes.

## Argumentation du choix des questions

---

Deux grands questionnements sous-tendent ce projet.

- Quels sont les systèmes (de recherche, institutionnels, politiques, sociaux) qui ont pris en charge en France depuis la fin des années 1990 la question des effets des pesticides sur la santé des travailleurs agricoles ?

Pourquoi et comment ces systèmes se sont-ils développés et transformés ? Quels types d'actions induisent-ils ? Quels sont les ressorts de ces actions et leurs conséquences en termes de mise en visibilité et d'invisibilisation des effets sanitaires des pesticides sur les travailleurs agricoles ?

Quels sont les processus par lesquels des effets des pesticides sur la santé des travailleurs agricoles sont rendus visibles ? Quels sont les sélections qu'opèrent ces processus à la fois dans les problèmes à étudier, les manières de les étudier comme dans les résultats à mettre en évidence et les manières de les faire connaître ? Quels types d'ignorance résultent de ces processus de sélection ? Comment qualifier les connaissances produites ?

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Nous mettons en œuvre une sociologie qualitative qui repose sur de l'observation, des entretiens d'acteurs, de l'analyse de documents produits par les acteurs et les institutions. Un point fort de ce projet est le recours à la comparaison comme moyen de mise en évidence de spécificité des phénomènes observés ou de leur caractère plus transversal. La comparaison sera mobilisée à trois niveaux différents.

Premièrement, à l'intérieur de chacun des « mondes sociaux » retenus, nous avons sélectionné plusieurs terrains et objets que nous mettrons en regard. Deuxièmement, ce travail de mise en perspective sera aussi conduit par la comparaison des résultats obtenus sur les différents « mondes sociaux ». Troisièmement, afin d'éclairer le caractère spécifique, ou non, de la mise en visibilité des effets des pesticides sur la santé des travailleurs agricoles qui a lieu actuellement en France ou des processus à l'œuvre, nous procéderons à des comparaisons avec le cas californien, paradigmatique s'il en est. Ces comparaisons seront réalisées sur des points que nous sélectionnerons, à partir de données issues de la littérature et de quelques enquêtes-tests de terrain.

Ce projet a une durée de 36 mois. La moitié sera consacrée aux enquêtes de terrain, l'autre moitié au travail d'analyse.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : INRA Unité RiTME - INRA - Ivry-sur-Seine**

Responsable de l'équipe : Mme Nathalie Jas

### **Equipe 2 : CSO - CNRS**

Responsable de l'équipe : M. Jean-Noël Jouzel

### **Equipe 3 : UPEMLV Cité Descartes - Champs sur Marne**

Responsable de l'équipe : M. François Dedieu

---

# Résumé UFP PARIS INMA - 2012\_2\_147

---

**Responsable scientifique** : Mme Isabelle Momas

**Organisme** : Université Paris Descartes - Faculté des Sciences Département "Santé publique et biostatistique" - Paris

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Impact de l'exposition aux particules ultrafines sur la fonction ventilatoire et les symptômes respiratoires chez l'enfant d'âge scolaire : étude dans les cohortes PARIS et INMA

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 4 - Études sur les niveaux d'exposition des populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement)

AIR 3 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules (COV par exemple) présents dans l'air de lieux encore peu étudiés (moyens de transports, commerces, bureaux, établissements de soins)

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

1. Étudier l'impact de l'exposition aux particules ultrafines (UFP - particules de diamètre inférieur à 0,1 µm) mesurée de façon personnalisée sur les performances ventilatoires et la symptomatologie respiratoire et allergique d'enfants âgés de 7-8 ans inclus dans deux cohortes de naissances PARIS (francilienne) et INMA (espagnole) ;
2. Quantifier la contribution des différents lieux de vie (domicile, école, transports) à l'exposition totale des enfants aux UFP.

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

- Cette recherche épidémiologique vise à documenter l'impact sanitaire, encore peu étudié, de l'exposition aux UFP, particules issues des processus de combustions (véhicules diesel surtout, combustion du bois, tabagisme). Elle sera la première à avoir recours, dans un contexte épidémiologique en population générale, à une mesure personnalisée de l'exposition aux UFP, grâce à un dispositif portatif récemment développé. Elle permettra ainsi d'estimer l'exposition totale des individus aux UFP, intégrée sur leurs différents lieux de vie (domicile, école, transports) et prenant en compte les diverses sources d'UFP.
- La deuxième originalité du projet tient à l'application de cet outil à deux cohortes européennes de naissances, documentant régulièrement depuis la naissance la santé respiratoire et les allergies des enfants et comportant un bilan de santé à 7-8 ans standardisé dans le cadre du programme européen MeDALL auquel elles participent.

### Argumentation du choix des questions

Ce projet concerne les enfants car ceux-ci sont plus vulnérables aux effets potentiels des contaminants environnementaux, à cause de leur croissance et des spécificités de leurs conditions d'exposition. Ce projet s'inscrit dans le champ de la recherche sur le rôle, non encore élucidé, des pollutions atmosphériques, notamment d'origine automobile, sur le développement/déclenchement de symptômes respiratoires/allergiques et de perturbations fonctionnelles, chez l'enfant. La question des polluants impliqués se pose et les particules sont souvent évoquées. La fraction ultrafine des particules fait l'objet d'un

intérêt récent en raison de la forte déposition pulmonaire des UFP et de leur aptitude à induire stress oxydatif et inflammation des voies aériennes. L'exposition individuelle à ces UFP n'a pas jusqu'alors pu être mesurée, faute de dispositif adapté.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

La mesure des UFP sera effectuée simultanément dans deux échantillons d'enfants, l'un de la cohorte PARIS (Pollution and Asthma Risk : an Infant Study, N=3840) et l'autre de la cohorte INMA (INfancia y Medio Ambiente, N=2500), à l'occasion du bilan de santé programmé à 7-8 ans. Elle se fera avant le bilan, grâce au miniDISC, capteur portatif réalisant une mesure continue des UFP (nombre, diamètre moyen), ce qui autorise l'estimation des expositions aux UFP dans les principaux lieux de vie. Le bilan de santé, standardisé entre les deux équipes, comporte un questionnaire de santé commun, des explorations fonctionnelles respiratoires spirométriques, la mesure de la fraction du NO dans l'air expiré (FeNO), des tests cutanés allergologiques et une prise de sang avec bilan biologique. Des modèles multivariés permettront d'étudier l'association entre (1) exposition aux UFP et (2) symptômes actuels et passés, performances ventilatoires et mesure du FeNO, en tenant compte des données recueillies depuis la naissance, notamment du statut atopique de l'enfant. Les résultats seront comparés entre les deux sites d'étude.

### 4. Membres participants au projet

---

#### **Equipe 1 : Université Paris Descartes - Faculté des Sciences Département "Santé publique et biostatistique" - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Momas

#### **Equipe 2 : CREAL - Barcelona**

Responsable de l'équipe : M. Jordi Sunyer