HAL open science

Regards sur dix ans de recherche

Nathalie Ruaux

To cite this version:

Nathalie Ruaux. Regards sur dix ans de recherche. 2016, pp.154. anses-01517431

HAL Id: anses-01517431

https://anses.hal.science/anses-01517431v1

Submitted on 3 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LES CAHIERS DE LA RECHERCHE
Santé, Environnement, Travail

Regards sur dix ans de recherche

Le PNR EST, de 2006 à 2015

novembre 2016 Édition scientifique

Plan national de recherche environnement santé travail
2006 2016
depuis 10 ans

anses
agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail
Connaître, évaluer, protéger

ÉDITORIAL

Le Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail (PNR EST) couvre un domaine scientifique très vaste, au cœur des préoccupations de la société civile : du citoyen ou du travailleur au décideur. Il traite tout autant des risques liés aux agents chimiques, biologiques ou physiques qui contaminent les milieux entrant en contact avec l'homme (ex. air, eau, sol) dans ses différents cadres de vie (environnement domestique, de loisir, de travail), que d'autres déterminants de la santé, spécifiques de l'environnement professionnel : les organisations du travail, les relations sociales… Sont également abordés des sujets liés aux nouvelles technologies : nanomatériaux, radiofréquences, énergie…

Le PNR EST doit son existence au soutien constant des deux ministères en charge de l'environnement et du travail, qui ont uni leurs efforts dès 2006. Il bénéficie également de sources de financement supplémentaires, en provenance de l'ADEME, du Plan Cancer (via l'INCa puis l'ITMO Cancer), de la taxe sur les émetteurs radiofréquences et du plan ÉCOPHYTO (Onema et ministère en charge de l'agriculture). Tous ces contributeurs permettent d'allouer, chaque année, entre 5 et 6 M€ d'aide en moyenne à 35 projets.

L'ambition du programme est triple :

- contribuer à soutenir la recherche en amont de l'évaluation de risque. Le caractère annuel de ce programme et la continuité des financements dont il bénéficie sont des atouts importants pour des thématiques, qui ne font par ailleurs l'objet que d'un soutien relativement limité ;
- sensibiliser des communautés scientifiques à la production de données utiles aux différentes phases de l'analyse du risque sanitaire et rapprocher ainsi recherche et expertise scientifique ;
- contribuer à structurer la recherche. Le format de l'appel à projets permet d'associer des établissements de natures variées (établissements de recherche et d'enseignement supérieur, centres hospitalo-universitaires, agences, etc.), pratiquant différentes disciplines. De même, les colloques organisés dans ce cadre contribuent à former et structurer une communauté.

Le PNR EST a aujourd'hui dix ans. Il a soutenu environ 350 projets de recherche, qui ont fédéré près de 700 équipes de recherche. A l'occasion de cet anniversaire, nous avons souhaité retracer brièvement l'histoire de ce programme et évoquer les connaissances qu'il a générées. Elles contribuent au corpus sur lequel s'appuient les évaluateurs de risque, nationaux ou européens. Parfois, ces travaux véhiculent des messages d'alerte. Le volume des connaissances produites en dix ans est plus que significatif : lorsque les recherches en cours seront achevées, on rencensera 700 publications, dont 60% dans les journaux scientifiques les plus côtés, dits de rang A+.

Ces recherches abordent la question du risque de diverses manières : à travers « l'agent agresseur » (chimique, physique, biologique), la population cible (travailleur, population vulnérable, population urbaine ou rurale…), ou l'effet (une altération de la cellule, l'apparition d'une pathologie). Les projets mettent en œuvre des méthodes très différentes (étude de mécanismes de toxicité, épidémiologie, développement de méthodes, sciences

humaines et sociales, etc). Pour tenter de dresser un panorama représentatif des projets en cours ou terminés, dans ce numéro spécial des *Cahiers de la Recherche,* nous avons choisi de traiter les travaux à partir de divers angles d'attaque :

- Les populations vulnérables
- L'exposition professionnelle
- Les questions environnementales
- Les agents biologiques
- Les pathologies

Nous espérons que ce numéro spécial des cahiers de la recherche atteindra son objectif, illustrer en 75 exemples, les questionnements qui ont passionné les chercheurs ces dix dernières années et montrer l'impact que peut avoir la recherche sur la santé publique.

Dr Roger GENET
Directeur Général de l'Anses

SOMMAIRE

ÉDITORIAL 1

SOMMAIRE 3

LE PNR EST 4

REGARDS SUR 10 ANS DE RECHERCHE 13

LES POPULATIONS VULNÉRABLES 19

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS 20

L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE 33

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS 34

LES QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES 56

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS 59

LES AGENTS BIOLOGIQUES 97

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS 97

LES PATHOLOGIES NON TRANSMISSIBLES 116

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS 118

INDEX NOMINUM 136

ABRÉVIATIONS UTILISÉES 139

TABLE DES ILLUSTRATIONS 140

LES ACTIONS DE VALORISATION 146

Les Rencontres scientifiques 146

Les Cahiers de la Recherche 148

LES MENTIONS LÉGALES 149

Illustration 1 : Les 10 ans du PNR EST en quelques chiffres

LE PNR EST

Le développement d'une recherche en amont de l'évaluation de risques est apparu tôt comme un élément nécessaire pour que l'Etat puisse fonder ses décisions sur des bases scientifiques et contribuer de manière pertinente à des décisions élaborées au niveau international.

De plus, on a pris conscience des spécificités d'une telle recherche et de la nécessité d'un soutien particulier. Le Comité de la prévention et de la précaution, dans ses recommandations de mai 1999[1], note ainsi : « *La première question posée est celle de la spécificité de la recherche en Environnement et Santé. La diversité des disciplines impliquées est telle que sa place est difficile à assurer à côté des recherches de base, ou finalisées menées à bien par les Universités, les EPST, EPIC et autres institutions à caractère public ou privé* ». Les caractéristiques de cette recherche, à savoir, sa dispersion entre de nombreux acteurs (d'où un besoin constant de structuration), son caractère hautement pluridisciplinaire (elle se décrit à travers un but et non pas une thématique), un soutien moindre que la recherche orientée vers la compétitivité économique seront soulignées dans diverses instances au cours de la décennie suivante[2]. C'est dans ce cadre que le ministère en charge de l'environnement avait lancé en 1996 le « PRES », le programme de recherche « environnement et santé », pour une période de cinq ans. En cinq ans, ce programme a financé 109 projets de recherche. Puis l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement (Afsse), nouvellement créée, reprend ce programme en 2002.

Lorsque l'Afsse devient l'Afsset[3], la thématique santé travail est ajoutée au programme, qui devient le PREST, avec l'ajout du T comme travail. Le terme environnement doit dès lors se comprendre comme l'environnement général et l'environnement professionnel. Le programme est désormais financé par les ministères en charge de l'environnement et du travail. C'est à partir de ce moment qu'il acquiert son périmètre définitif. Cette évolution est beaucoup plus qu'une simple juxtaposition de thématiques, comme le confirmera la suite. Ainsi, le texte du premier appel à projets de 2006 mentionne en préambule : « *En cohérence avec l'extension du champ de ses compétences, l'agence souhaite dorénavant associer au sein d'un même programme de recherche, l'environnement général et l'environnement professionnel, domaines pour lesquels il existe une grande convergence des questions de recherche relatives à l'évaluation du risque pour la santé humaine* ».

De 2006 à 2010, l'appel à projets a été publié chaque année, structuré de manière « classique » : un ensemble de thèmes de recherche est listé, typiquement une vingtaine. Les thématiques santé-environnement et santé-travail y coexistent. Ces thèmes sont structurés autour de quatre ou cinq axes directement inspirés des différentes étapes de l'analyse du risque : caractériser les dangers et les expositions, lien exposition-effet, modélisation, risque

[1] Recommandations du comité de la prévention et de la précaution sur les programmes de recherche du MATE relatifs à l'environnement et à la santé du 21 mai 1999. http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/06-5.pdf

[2] Voir par exemple le rapport final de 2004 de la Commission d'Orientation du Plan National Santé Environnement. http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/044000068.pdf

[3] L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Suite à l'Ordonnance No 2005-1087, l'Afsse est transformée en Afsset avec l'extension de ses missions au domaine de la santé au travail.

et société. Lorsqu'en 2010, l'Afsset et l'Afssa[4] fusionnent pour devenir l'Anses, le programme est repris par l'Anses.

A partir de 2009, le programme connait une autre évolution majeure, qui va lui donner une nouvelle dimension : l'apparition de co-financeurs. Il acquiert son acronyme définitif, le PNR EST, pour Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail. En effet, à la suite du Grenelle de l'Environnement, le programme est renforcé par la participation à son financement de l'Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME). Puis, en 2010, le PNR EST est abondé par des fonds issus du plan cancer 2009-2013, gérés par l'INCa, puis par l'ITMO Cancer. Un an plus tard, s'ajoutent des financements issus du plan Écophyto (impliquant le ministère en charge de l'agriculture et l'Onema). D'autre part, le gouvernement a décidé en 2010 de confier à l'Anses la mission de financer des recherches sur le thème radiofréquences et santé. L'Agence bénéficie alors d'un nouvel apport pour financer des travaux de recherche sur ces thématiques spécifiques, grâce au produit d'une taxe sur les émetteurs radiofréquences[5].

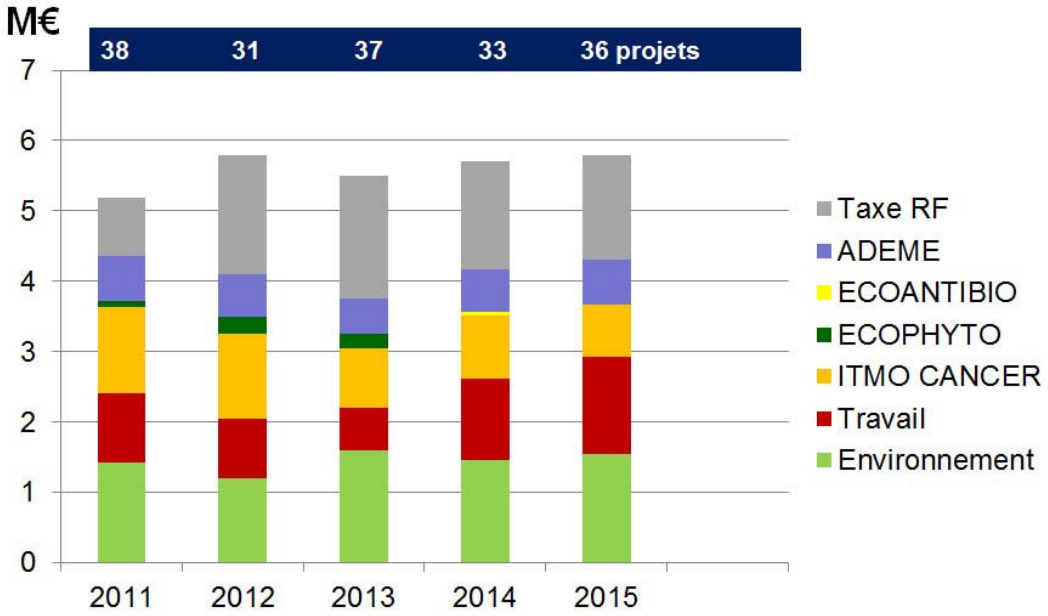


Illustration 2 : Apport des co-financeurs au PNR EST entre 2011 et 2015

L'arrivée des co-financeurs s'accompagne d'un changement dans la manière de définir les champs de l'appel à projets. C'est ainsi qu'en 2009, en plus des vingt-trois thèmes mentionnés dans le texte de l'appel à projets, apparait une liste de « questions à la recherche ». Il est précisé: « À qualité scientifique égale, les projets de recherche qui se rapportent directement à

[4] Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

[5] En application du PLF 2011, une part du produit de cette taxe est affectée à l'Anses pour le financement de la recherche sur les effets des radiofréquences sur la santé : 2 millions d'euros par an. Les questions retenues s'inspirent du calendrier de recherche publié fin 2010 par l'OMS, ainsi que des questions à la recherche identifiées dans le rapport d'expertise publié par l'Afsset en 2009 sur le sujet.

ces questions bénéficieront d'une priorité pour la sélection finale ». Dans les trois années, on assiste à un basculement et, à partir de 2012, le champ de l'appel à projets est défini exclusivement autour de questions à la recherche.

Depuis 2011, l'ensemble des cofinanceurs est resté attaché au PNR EST et l'enveloppe totale annuelle des aides se maintient entre 5 et 6 M€ distribués aux équipes de recherche. Suite à l'arrivée des co-financeurs, le PNR EST se révèle particulièrement attractif pour la communauté de chercheurs ; ainsi, entre 2008 et 2009, le nombre de dossiers déposés a quasiment doublé. L'arrivée des financeurs impacte aussi le contenu de la recherche financée. En 2010, le programme cible de nouvelles priorités : le bruit, les déchets et les liens entre environnement et cancers[6], dans la lancée du plan Cancer 2009-2013. Le thème de l'impact des pesticides[7] sur la santé humaine est également mis en exergue, dans le sillage du plan gouvernemental Écophyto 2010-2018.

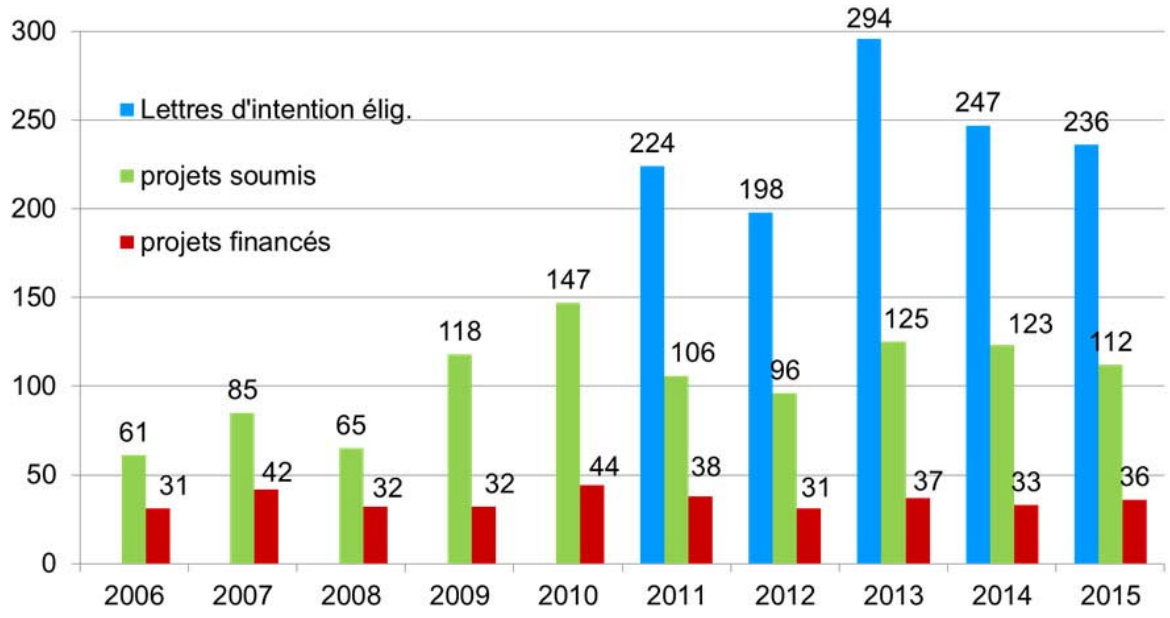


Illustration 3 : Dossiers traités dans le cadre du PNR EST, entre 2006 et 2015[8]

[6] Les Cahiers de la Recherche, *Cancer et environnement*, No 5, novembre 2014.

[7] Voir dans ce No spécial des Cahiers, les projets présentés par Brice Appenzeller, *Des pesticides dans les cheveux* (p.77), Odette Prat, *Pesticides toxiques pour la reproductio* (p.78) et Virginie Chasles*, Cancers du testicule et expositions précoces* (pp.129-130).

[8] En rouge, le nombre de projets sélectionnés par les appels à projets successifs du PNR EST. En vert, le nombre de « dossiers complets » évalués, en bleu le nombre de lettres d'intention (ces dernières sont une brève description des projets que les équipes souhaitent soumettre. Une partie des porteurs reçoit un feu vert pour passer à l'étape du projet complet). Le nombre de 1675 dossiers soumis cité dans les chiffres clés correspond à la somme du nombre de dossiers soumis avant 2011 et du nombre de lettres d'intention en 2011 et après.

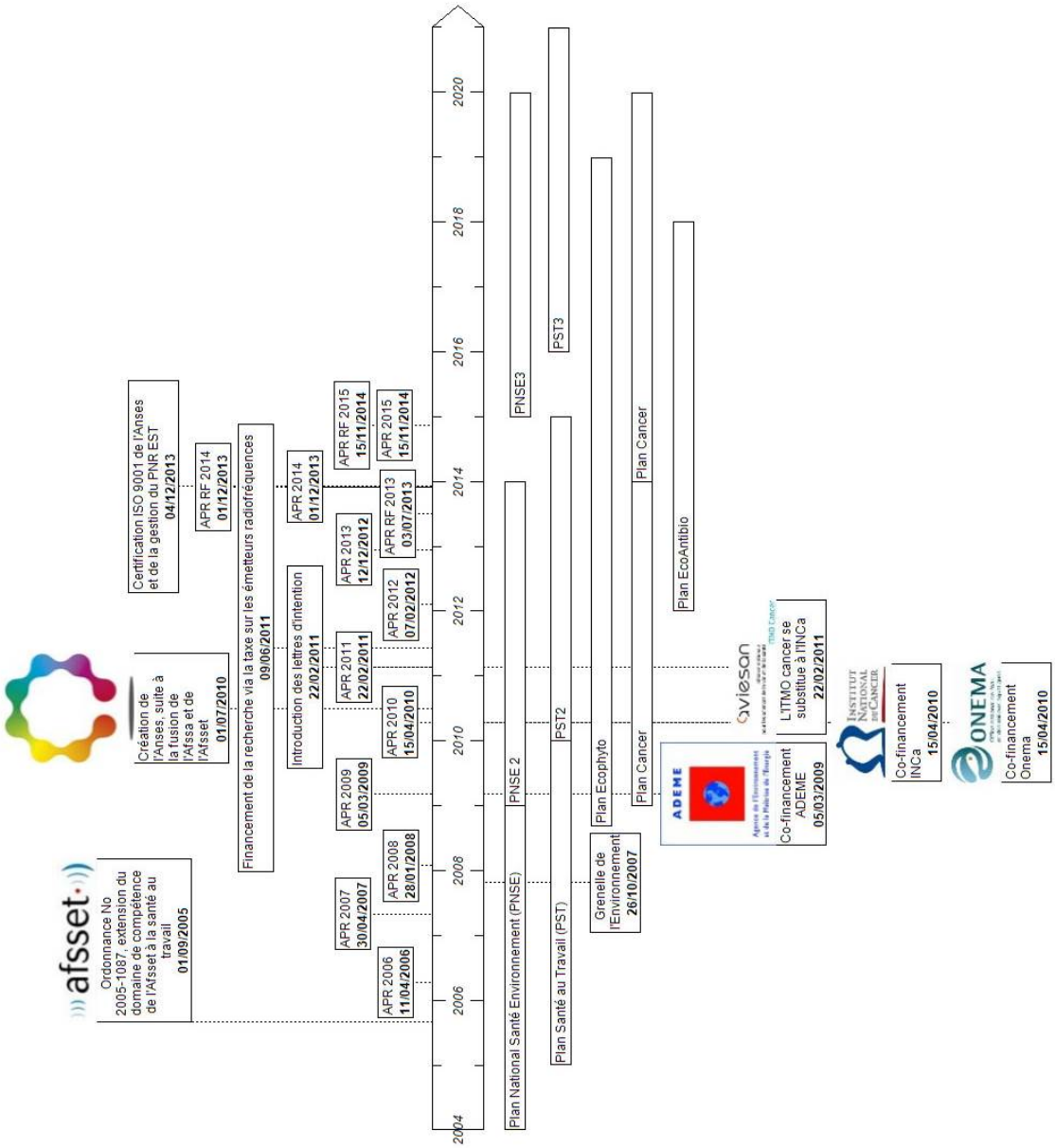


Illustration 4 : Les 10 ans du PNR EST en quelques dates

Durant ces dix années, le PNR EST aura décliné les actions décrites dans les plans nationaux successifs en particulier :

- Les trois plans nationaux santé environnement (PNSE), entre 2004 et 2019 ;
- Les trois plans santé travail (PST), qui couvrent la période 2005-2020 ;
- Les trois plans cancer (à partir de 2003) ;
- Les plans ÉCOPHYTO (initiés en 2008) ;

Pour être complet, il convient de mentionner que, durant la même période, les équipes de recherches dans le domaine environnement-santé-travail, ont également bénéficié d'un soutien significatif de l'Agence nationale de la Recherche (ANR). Trois programmes de cette agence ont joué un rôle significatif : SEST (Santé Environnement et Santé Travail) de 2005 à 2007, CES (Contaminants, Ecosystèmes et Santé) de 2008 à 2010 et CESA (Contaminants, Environnements, Santé, Adaptabilité et usages) entre 2011 et 2013. Cet ensemble aura permis de financer 197 projets[9]. Ces programmes ont été en particulier précieux pour financer des travaux plus amont que le PNR EST, qui se veut plus proche de l'évaluation de risque. Ils permettaient également de financer des recherches sur les écosystèmes, non traitées à l'époque par le PNR EST.

Les co-financeurs	
Les financeurs historiques sont les ministères en charge de l'environnement et du travail qui, ensemble, ont financé 238 projets. En 2009, des co-financeurs ont rejoint l'appel à projets.	
ADEME	31 projets financés de 2009 à 2015
Plan Cancer : INCa puis ITMO cancer	40 projets financés de 2010 à 2015
Plan Écophyto : Onema et ministère en charge de l'agriculture	8 projets financés de 2010 à 2015
Plan Écoantibio : et ministère en charge de l'agriculture	1 projet financé en 2014
Taxe sur les émetteurs radiofréquences	38 projets financés de 2011 à 2015

[9] Source : les cahiers de l'ANR, *Contaminants et environnements : constater, diffuser, décider,* N°6, décembre 2012

Comment un projet est-il sélectionné ?

Le fonctionnement de l'appel à projets est relativement stable depuis l'origine du PNR EST, même si un effort considérable de formalisation a été réalisé entre 2012 et 2013 avec la certification ISO 9001 du processus. Celui-ci a été décomposé en étapes successives qui vont de la planification des appels à projets à la valorisation des résultats, six ou sept ans plus tard.

Une étape importante est l'évaluation scientifique des projets soumis. Elle s'appuie sur deux instances :

- Le comité scientifique du programme de recherche (CSPR), renouvelé tous les ans, est constitué en moyenne de 23 scientifiques, experts dans les différentes disciplines traitées dans le PNR EST. Ils sont nommés *intuitu personae*. Entre 2006 et 2015, 72 scientifiques ont siégé dans ce comité, pour une durée moyenne de présence de 3,7 années[10]. Le comité est animé par deux co-présidents, l'un issu du monde « santé-environnement », l'autre du domaine « santé-travail »[11].
- Le comité d'orientation du programme (CO) arrête la liste finale des projets sélectionnés. Ce comité réunit les représentants des pouvoirs publics (ministères en charge de l'environnement, du travail, de l'agriculture, de la santé), les co-financeurs (Ademe et ITMO cancer) et, depuis 2011, un représentant de l'ANR.

Les dossiers sont évalués par le CSPR, selon des critères d'évaluation qui ont relativement peu évolué depuis 2006, notamment l'impact du projet, son originalité, sa qualité scientifique, sa faisabilité. Le CSPR joue un rôle clé et les évaluations donnent parfois lieu à des débats animés, par exemple lorsque l'originalité scientifique d'un projet peut faire que sa faisabilité est moins assurée, ou lorsqu'un projet est très brillant mais avec un impact incertain en santé publique. Pour chaque dossier évalué, on consulte également au moins deux experts extérieurs qui apportent leur éclairage. Chaque année plus de 200 experts extérieurs, des scientifiques non impliqués dans l'appel à projets, participent à l'évaluation des projets en nourrissant les débats du CSPR.

Compte tenu du fort succès du programme en 2010 (147 dossiers), l'évaluation des projets a été décomposée en deux étapes à partir de 2011 : une première sélection sur lettre d'intention (c'est-à-dire un pré-dossier de deux pages) effectuée par le CSPR, puis la sélection sur la base du dossier complet (si la lettre d'intention a été sélectionnée). Il s'agissait principalement

[10] On n'a compté que les membres du CS présents entre 2006 et 2015 mais la durée de présence est calculée sur la période 2004-2016

[11] Depuis 2006, sept personnalités ont été coprésidents de ce comité, Roland Masse, Alain Bergeret, Jean-Claude Pairon, Olivier Thomas, Pirouz Shirali, Elisabete Weiderpass.

d'éviter que trop de scientifiques montent en vain des projets et que trop d'experts extérieurs soient sollicités pour évaluer des projets. Actuellement, le taux de succès est stable : 15% des lettres d'intention donnent lieu à des projets financés et 32% des dossiers complets sont retenus pour financement.

Illustration 5 : Ce nuage de mots-clés permet de balayer d'un coup d'œil les préoccupations qui animent les équipes scientifiques. La taille des mots est liée à leur récurrence (Source : Nathalie Ruaux)

REGARDS SUR 10 ANS DE RECHERCHE

Depuis 2006, **356 projets**[12] ont été sélectionnés dans le cadre du PNR EST pour un montant total de **47,8 millions d'euros**, soit plus d'une trentaine de projets par an. Ces projets impliquent une équipe de recherche « coordinatrice », qui collabore avec des équipes partenaires. Pour les 356 projets, on comptabilise **965 équipes de recherche**[13], soit en moyenne 2,74 équipes par projet (avec une grande variabilité de une à plus de dix équipes par projet).

Illustrant la complexité des problématiques sanitaires et environnementales, les réponses des chercheurs aux appels à projets de recherche couvrent un large champ d'investigation. Pour préparer ce numéro spécial des *Cahiers de la Recherche*, les mots clés indiqués par les porteurs de projets ont été indexés à partir de deux thesaurus : celui de la santé publique (élaboré par les documentalistes des organismes producteurs de la *Banque de données santé publique*[14]) et celui du portail terminologique multidisciplinaire *Termsciences*[15]. Ceci a permis de repérer certains mots ou expressions particulièrement significatifs en vue d'obtenir une bonne représentativité de l'ensemble.

Le nuage de mots-clés issu des résumés représente une image de la manière dont les chercheurs (financés) situent leur activité. On y retrouve naturellement les deux mots clés « exposition » et « toxicité ». Ce sont en effet les deux composantes majeures de l'évaluation des risques définie comme « *une démarche méthodique de synthèse des connaissances scientifiques disponibles en vue d'évaluer les effets sur la santé résultant d'une exposition d'une population ou d'individus à une substance, un agent ou une situation dangereuse* »[16].

Des domaines d'intérêt majeur se dessinent :

- Parmi les substances préoccupantes, figurent les pesticides et les perturbateurs endocriniens,
- Parmi les groupes exposés, les enfants présentent une vulnérabilité plus grande aux facteurs environnementaux. Un des objectifs principaux des équipes de recherche était de documenter la question posée par l'exposition précoce : notamment, l'exposition *in utero* aux produits phytosanitaires, aux substances génotoxiques et neurotoxiques.
- En résonance avec les risques émergents et les controverses scientifiques, de nouvelles équipes se sont mobilisées pour répondre aux inquiétudes liées au développement de nouvelles technologies (ex. nanomatériaux) et de leurs applications associées, avec un

[12] Ce chiffre reflète bien les projets initialement sélectionnés dans le cadre du programme. Il inclut les cinq projets qui n'ont pas été terminés -5 (à la date d'aujourd'hui).
[13] Compte tenu des recompositions des équipes et laboratoires, il est difficile d'identifier avec précision les équipes et de calculer le nombre d'équipes distinctes. On sait par contre que 777 chefs d'équipes différents sont intervenus.
[14] http://www.bdsp.ehesp.fr
[15] http://www.termsciences.fr/
[16] National Research Council, *Risk Assessment in the Federal Governement: managing the process*, Washington DC, 1983.

focus particulier sur les radiofréquences (ou sur la thématique radiofréquences et santé).

- Parmi les pathologies étudiées, les travaux portant sur le cancer sont les plus nombreux. 29% portent sur des tumeurs (ex. lymphome, mésothéliome) en lien avec la caractérisation des risques environnementaux et la prise en compte des inégalités de santé. Mais il existe aussi d'autres pathologies qui préoccupent beaucoup les chercheurs : celles liées à l'appareil respiratoire (ex. asthme, allergie respiratoire) associées notamment à la qualité de l'air que nous respirons.
- Enfin, 23% des projets possèdent un volet « exposition professionnelle ». En réponse aux questions à la recherche, un intérêt particulier est apporté par les chercheurs à deux populations : celle des personnels hospitaliers et celle des agriculteurs.

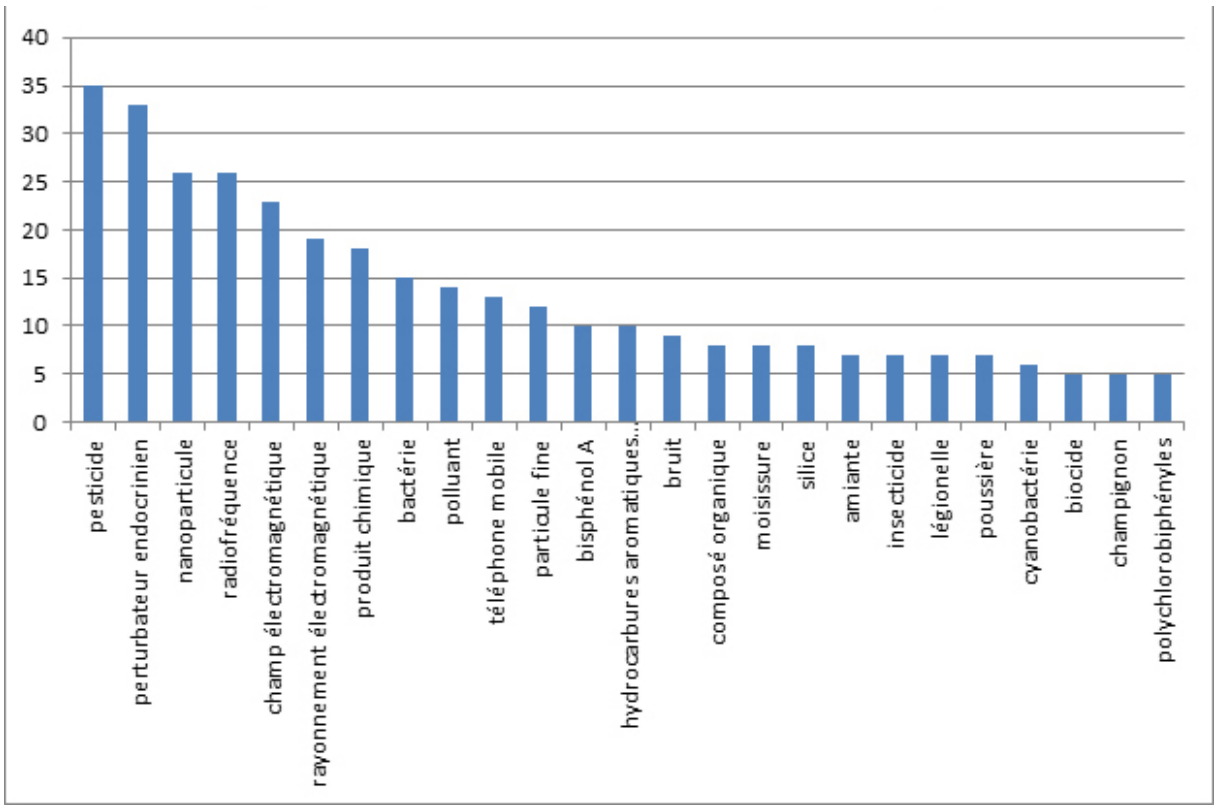


Illustration 6 : Agents & substances étudiés (récurrence des mots-clés)

Les collaborations internationales

L'ouverture à l'international du soutien à la recherche française en environnement-santé-travail est une volonté stratégique. Elle va dans le sens d'une augmentation des exigences de qualité et elle conduit, en confrontant des orientations nationales différentes, à renforcer l'adéquation aux besoins de connaissances pour l'action. Elle va dans le même sens que l'inclusion d'experts étrangers (francophones) dans les comités d'experts de l'Agence.

Concrètement, le PNR EST encourage les collaborations internationales ; il peut financer une équipe étrangère à condition que le projet associe au moins une équipe française. Depuis 2006, 8% des équipes qui participent à des projets financés par le PNR EST sont étrangères, essentiellement francophones : 23 avec la Suisse, 18 avec le Canada, 7 avec la Belgique, etc.

Illustration 7 : Les Rencontres Scientifiques de l'Anses (Source : Nathalie Ruaux, Anses)

La production et la diffusion des connaissances

La manière la plus directe de mesurer les connaissances issues d'un appel à projets est de comptabiliser les publications scientifiques issues des travaux financés.

Une première manière de faire est de mesurer des publications « court terme », c'est-à-dire rédigées pendant le déroulement du projet. Ces publications sont celles mentionnées dans les

rapports scientifiques finaux remis à l'Anses, en fin de projet[17]. Cet exercice a permis d'en identifier 401[18], issues principalement des appels à projets antérieurs à 2011, car les projets démarrés les années qui suivent ne sont en général pas terminés. Si on ne considère que les six premières années, c'est-à-dire les appels à projets pour lesquels les travaux sont achevés, on comptabilise en moyenne 1,75 publications par projet. Si on extrapole ces chiffres, on arrive à la conclusion que les dix premières années de PNR EST devraient donner lieu à plus de 600 publications rédigées pendant les projets.

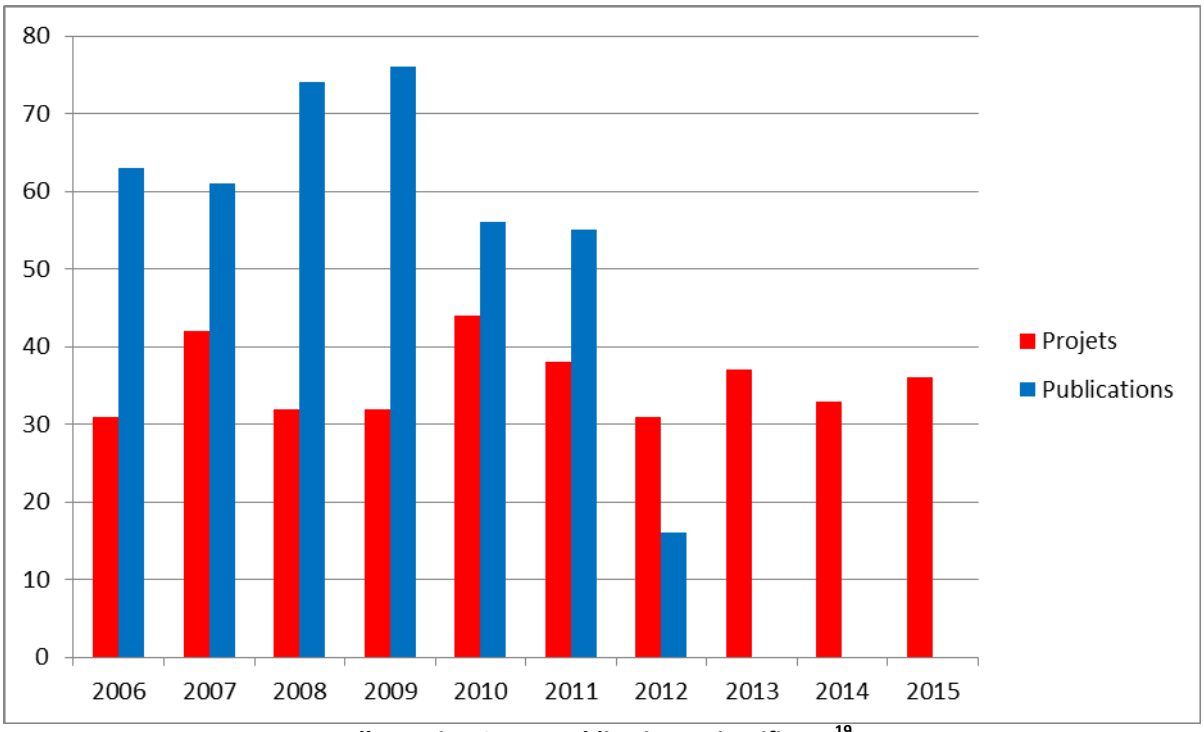


Illustration 8 : Les publications scientifiques[19]

Une seconde manière pour évaluer les retombées en matière de publications consiste à interroger les porteurs d'anciens projets, c'est-à-dire dans les années qui suivent la remise du rapport final. Cela a été fait pour le sous-ensemble des 45 projets mentionnés dans ce numéro des cahiers de la recherche et qui correspondent aux six premières années (soit un projet sur cinq dans cette période de temps). On a ainsi ajouté 58 publications[20] « tardives » déclarées par les auteurs, soit une moyenne de 1,3 publication par projet étudié[21]. Entre la date de l'édition de l'appel à projets et les dernières publications, il n'est pas rare que 6 années se

[17] Leur existence doit toutefois être vérifiée, l'acceptation de la publication par la revue pouvant n'être effective qu'un an plus tard. On ne compte ici que les publications qui sont clairement rattachées aux travaux financés, c'est-à-dire qu'elles mentionnent clairement le PNR EST ou l'Anses.

[18] Hors posters, chapitres d'ouvrages et communications orales.

[19] En bleu, le décompte par année des 401 publications scientifiques « court terme », c'est-à-dire mentionnées dans les rapports finaux. En rouge, le nombre de projets retenus chaque année.

[20] Après les mêmes vérifications quant à la mention liée au programme dans les publications

[21] Qu'il nous soit permis, en cette occasion, de remercier tous les scientifiques qui, au-delà de la remise de leur rapport final, continuent de nous informer sur leurs publications.

soient écoulées. Si on veut prendre la mesure du plein impact de ces recherches, il faut attendre quelques années de plus, le temps que ces publications soient lues et citées.

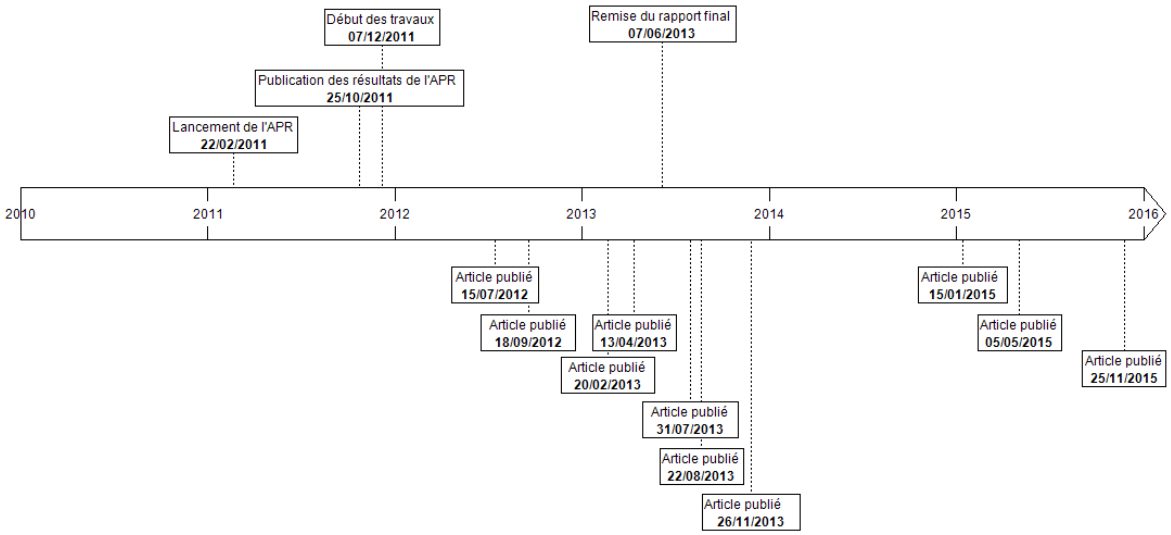


Illustration 9 : Le déroulement du projet Pneumair, présenté pp. 42-43, de l'appel projet au dernier article répertorié

Une analyse des revues scientifiques dans lesquelles les acteurs des projets ont soumis ces quelques 450 articles montre qu'ils privilégient les revues les plus cotées, 60% des publications se faisant dans des revues dites A^+ et 80% de l'ensemble est noté A^+ ou A[22]. Ces résultats attestent du haut niveau scientifique des projets sélectionnés par le CSPR.

L'une des particularités du PNR EST est que les connaissances qu'il génère nourrissent bien sûr les autres scientifiques et les évaluateurs de risques. Elles intéressent aussi un public beaucoup plus large, en particulier les gestionnaires de risques, des entreprises, les professionnels de santé, de nombreuses associations, des particuliers passionnés par ces sujets. C'est pour cela qu'au-delà de la diffusion des connaissances par la littérature spécialisée, un effort important est fait pour la valorisation des résultats vers un public beaucoup plus large à travers les rencontres scientifiques de l'Anses et la publication des cahiers de la recherche.

[22] Les journaux sont notés en fonction de l'impact des articles qu'ils contiennent. La note A^+ correspond au 25% des meilleurs journaux et la catégorie A ou A+ concerne les 50% les mieux notés. Une revue classée A+ est généralement dotée d'un comité de lecture et présente une excellence scientifique élevée dans son domaine de référence. Une revue classée A présente quant à elle un bon niveau de qualité scientifique sans toutefois atteindre le niveau d'excellence, d'audience ou de sélectivité des revues A+. Les revues de rang C sont d'intérêt moins direct pour la communauté scientifique. La note des journaux peut varier d'une année sur l'autre et cette analyse a été effectuée en prenant les chiffres actuels.

Illustration 10 : Mère et son enfant (Source : Jagadeesh, Creative Commons licence 2.5)

LES POPULATIONS VULNÉRABLES

La population est exposée à de nombreuses substances, qu'elles soient générées par l'activité humaine (activités industrielles, circulation automobile, épandage de pesticides, etc.) ou contenues dans des biens de consommation (cosmétiques, jouets, etc.). Présentes dans tous les milieux (air, eau, sol), elles contaminent les organismes vivants par différentes voies d'exposition (ingestion, inhalation, contact cutané) et peuvent avoir des effets sur la santé. Les expositions de chaque individu ou groupes d'individus varient en fonction d'un grand nombre de facteurs physiologiques (ex. âge, sexe, état de santé), socio-économiques et culturels (ex. éducation, niveau de revenu, etc.). Elles dépendent par exemple de son lieu de résidence, de ses activités professionnelles, de ses loisirs, de son alimentation, de ses habitudes de consommation, etc.

Au travers d'études scientifiques, on constate, en outre, une variabilité des risques pour la santé. Certaines personnes sont plus vulnérables que d'autres, du fait notamment de situations de sur-expositions ou/et du fait d'une moindre capacité chez certains sujets à développer une réponse de défense en présence d'une exposition à un ou plusieurs agents chimiques connus pour avoir des effets délétères.

Les enfants sont considérés comme une population particulièrement vulnérable, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils sont plus exposés que les adultes proportionnellement à leurs taille et poids corporel ; ils boivent, mangent et respirent plus que les adultes par unité de poids. De plus, leurs comportements (ex. jeux, tendance à mettre à la bouche divers objets et substances) accroissent encore le niveau d'exposition alors que leur capacité d'élimination des contaminants toxiques, surtout au plus jeune âge, est moindre que celle des adultes. Cette vulnérabilité concerne également les effets des contaminants sur les enfants, durant la période sensible du développement. Leur métabolisme est immature et les enfants ont une capacité moindre à transformer les molécules toxiques. Leur développement peut en outre être perturbé, notamment durant les périodes période pré- et post-natale et la période pubertaire. La question des effets de l'exposition durant ces périodes critiques du développement a pris un relief tout particulier dans la recherche scientifique et les débats de société, notamment avec les progrès de la connaissance sur les effets perturbateurs endocriniens de substances qui peuvent interférer avec le développement de différents organes et fonctions qui gouvernent le développement. Pour ces raisons, les enfants font partie des cibles humaines les plus sensibles lorsqu'il s'agit de risques environnementaux depuis la période de développement fœto-embryonnaire.

Si divers travaux ont été engagés en vue d'une meilleure connaissance de l'influence des expositions environnementales, c'est pour mieux protéger la santé de ces populations vulnérables (ex. enfants, femmes enceintes, malades chroniques, etc.) et favoriser des actions spécifiques de prévention.

LES POPULATIONS VULNÉRABLES

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS

L'exposition fœtale aux polluants alimentaires

Brigitte Le Magueresse Battistoni (DR2 Inserm)

Étude de faisabilité, 2010

Scientifiques et pouvoirs publics s'inquiètent du rôle éventuel que pourraient jouer les perturbateurs endocriniens dans l'apparition de certaines maladies chroniques, comme l'obésité et le diabète de type 2. Certaines de ces substances s'accumulent dans le tissu adipeux (ex. dioxines et PCB). Du fait de cette tendance, les hommes et les femmes en surpoids constituent des populations à risque. D'autres substances, comme les plastifiants (ex. phtalates, bisphénol) sont éliminées par l'organisme, mais elles sont produites et utilisées en grande quantité par l'industrie de telle sorte que l'homme y est constamment exposé.

Les mères exposent leur descendance à ces molécules via le sang maternel, le placenta, puis la lactation. Cela mène les scientifiques à se poser des questions telles que : « les perturbateurs endocriniens qui s'accumulent dans les tissus adipeux peuvent-ils avoir des effets sur la descendance de mères en surpoids, notamment la survenue du syndrome métabolique ? », « existe-il des interactions entre ces substances lorsqu'elles sont en mélange ? » Cette étude de faisabilité visait justement à mettre au point un protocole pour déterminer si un mélange de polluants administré à faible dose, pouvait affecter la reproduction et le métabolisme de la descendance, et si l'obésité et l'âge de la mère constituaient des facteurs aggravants.

Illustration 11 : Les polluants alimentaires (Source : Getty Images)

Pour cela, des souris femelles ont été alimentées par un régime « obésogène » (riche en lipides et en sucres) contaminé par addition de dioxines, PCB, phtalate et bisphénol A. Ces contaminants étaient présents à la Dose Journalière Tolérable (DJT) pour l'homme, à la dose sans effet chez l'animal (NOAEL) ou 10 fois cette dose. Puis, leur descendance était soumise à une batterie de tests destinés à évaluer leur métabolisme (glycémie, taux d'insuline dans le sang). Des comparaisons ont été faites avec des mères « contrôles », dont la mère était non soumise au régime obésogène ou non exposée aux contaminants.

Cette étude préliminaire a produit plusieurs résultats :

1. Les polluants, même à la dose (NOAEL) et 10 fois cette dose mais pas à la dose DJT, ont un effet sur le déroulement de la gestation, la survie et le poids de la descendance démontrant une toxicité maternelle ;
2. À la dose DJT, la présence d'un mélange de polluants dans l'alimentation obésogène de la mère induit chez la F1 des altérations métaboliques et des modifications d'expression génique qui varient selon l'âge et le sexe ;
3. L'âge des mères impacte le poids de la portée mais aucun effet polluant à la dose DJT n'est enregistré ;
4. Les polluants à la dose DJT n'impactent pas la prise pondérale pendant la gestation, ni le poids des mères jusqu'à 4 mois après la mise-bas.

Cette étude apporte la preuve de concept de l'effet cocktail puisque des effets métaboliques adverses sont observés en réponse à une exposition à un mélange de polluants, chacun étant présent à une dose supposée sans effet chez l'homme (DJT). Dans un projet de plus grande envergure, il s'agira de rechercher des marqueurs d'exposition ; il s'agira aussi d'aborder l'étude de la signalisation hormonale et les interactions potentielles entre ces perturbateurs endocriniens (ex. approches *in vitro*) ainsi que la transmission des effets au travers des générations.

Publications issues de ce projet

Naville, D., E. Labaronne, N. Vega, C. Pinteur, E. Canet-Soulas, H. Vidal, and B. Le Magueresse-Battistoni. 2015. "Metabolic outcome of female mice exposed to a mixture of low-dose pollutants in a diet-induced obesity model." *PLoS One* 10 (4):e0124015.
doi: 10.1371/journal.pone.0124015

Naville, D., C. Pinteur, N. Vega, Y. Menade, M. Vigier, A. Le Bourdais, E. Labaronne, C. Debard, C. Luquain-Costaz, M. Begeot, H. Vidal, and B. Le Magueresse-Battistoni. 2013. "Low-dose food contaminants trigger sex-specific, hepatic metabolic changes in the progeny of obese mice." *Faseb j* 27 (9)

L'exposition maternelle aux pesticides

Cécile Chevrier (Inserm U1085 IRSET)

Ghislaine Bouvier (Université de Bordeaux, Inserm U1219) – Brice Appenzeller (Luxembourg Institute of Health) – Nathalie Velly (Ineris) – Karen Chardon (Université de Picardie Jules Verne) – Clémentine Dereumeaux (Santé Publique France) – Alexandre Nougadère (Anses)

Depuis 2014, projet en cours (36 mois)

Les pesticides sont principalement utilisés en agriculture mais aussi en usage domestique, en médecine humaine et vétérinaire (ex. antiparasitaires). Les voies d'exposition aux pesticides sont multiples : par ingestion, inhalation ou contact cutané. On estime à un million, le nombre de femmes susceptibles d'être exposées (5% des femmes actives), directement ou indirectement, à ces substances dans leur environnement professionnel.

Un nombre croissant d'études épidémiologiques suggère un impact de l'exposition aux pesticides pendant la grossesse sur la santé des enfants à la naissance ainsi que sur leur développement (ex. croissance, santé respiratoire, neuro développement). Or, la connaissance des déterminants des niveaux d'imprégnation de pesticides de la population générale est aujourd'hui encore inégale en France. Concernant l'exposition par la nourriture, les résultats de l'étude de l'alimentation totale française (EAT2) montrent que des résidus de pesticides ont été détectés dans un tiers des aliments consommés (73 substances)[23]. Toujours en France, d'autres travaux à partir de mesures de pesticides dans l'air font état d'une contamination possible de l'environnement à proximité des zones

[23] Anses, *Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT2), tome 2, Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques*, Avis et rapport d'expertise, juin 2011.

agricoles (<500m) ; ce qui suggère une exposition des populations riveraines.

Pour améliorer la connaissance de l'exposition aux pesticides en population générale, la cohorte nationale mère-enfant ELFE[24] a été construite de façon à offrir l'ensemble des outils nécessaires pour mesurer, pour la première fois en France, l'exposition aux pesticides ; elle tient compte de la multiplicité des sources possibles d'exposition de la population générale à différentes familles de substances (ex. fongicides, herbicides). Cette cohorte permet en outre d'évaluer l'impact possible d'une exposition pendant la grossesse sur son issue.

Illustration 12 : Logo de la cohorte Elfe

Pour cela, les expositions liées aux usages professionnels et domestiques, l'exposition alimentaire, et l'exposition environnementale due à la proximité des lieux de vie aux activités agricoles sont évaluées pendant la grossesse grâce aux questionnaires ELFE élaborés en partie pour répondre à ces objectifs et un système d'information géographique associée à la collecte de données. Des mesures d'exposition des femmes enceintes sont réalisées à partir des cheveux maternels collectés à la maternité et à partir d'échantillons de poussières de logements des familles concernées ; les principaux déterminants socio-démographiques et sources d'exposition contributives aux niveaux d'imprégnation des femmes enceintes sont ainsi recherchés. Enfin, les associations entre l'exposition pendant la grossesse et les issues de grossesse seront étudiées.

Publications issues de ce projet

Gavelle E, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Chevrier C, Hulin M, Sirot V, Merlo M, Nougadère A. Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. Environ Int. 2016, Jul-Aug;92-93:533-42.

Illustration 13 : Étude de l'alimentation totale française 2 (Anses Éditions, juin 2011)

[24] Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance, n=18.300 familles de France métropolitaine, 2011.

L'exposition des enfants aux pesticides

Pr Chantal Raherison (U1219, Inserm équipe Epicene)

Dr Mireille Canal, Dr Ghislaine Bouvier et Pr Isabelle Baldi (U1219)

Étude de faisabilité, 2009

Depuis les années 1950, on assiste à un recours croissant aux pesticides en milieu rural, comme en Gironde où des substances actives sont utilisées, par exemple, en viticulture. Lors de ces utilisations, l'absorption de pesticides est possible par toutes les voies : cutanée, respiratoire et digestive. Un sujet de préoccupation est l'exposition des enfants par la voie respiratoire - cette population étant spécialement vulnérable.

L'objectif de cette étude consistait à évaluer l'impact de l'exposition aux pesticides, sur la santé respiratoire et allergique des enfants, à deux périodes : la période hiverno-printanière (absence d'épandage) et la période d'été (épandage). Les enfants concernés, âgés de 3 à 11 ans, étaient scolarisés dans des écoles (maternelle ou primaire) entourées de vignes et situées dans des communes où la superficie en vigne était importante.

Diverses informations ont été recueillies. Tout d'abord, on a mesuré le souffle des enfants, dans les établissements où ils étaient scolarisés. D'autre part, leurs parents ont rempli des questionnaires à chaque période. Les renseignements demandés portaient sur les maladies respiratoires et allergiques (asthme, rhinite allergique et eczéma) des enfants, leur prise en charge et les facteurs de risque potentiels (exposition au tabagisme passif, présence d'animaux domestiques à la maison, utilisation de pesticides au domicile). Enfin, des mesures de la qualité de l'air ont été réalisées à proximité immédiate des groupes scolaire concernés et durant la semaine où les mesures du souffle ont été effectuées chez les enfants. La liste des pesticides mesurés comprend une liste socle de 41 molécules[25] auxquelles ont été ajoutées, dans la mesure du possible, des substances actives utilisées à l'époque en viticulture.

Au total, 439 enfants (sur les 665 enfants scolarisés) ont participé à la première phase de cette étude : soit, un taux de participation de 66%. La fréquence des symptômes respiratoires était élevée avec 16% des enfants ayant déjà eu de l'asthme, 23,5% des sifflements au cours de leur vie, 27,3% des enfants avaient déjà eu une toux sèche et 15,2% un rhume des foins. Parallèlement, il faut souligner la prédominance des fongicides dans l'air ambiant parmi les pesticides observés en Gironde : notamment du folpel, avec une forte saisonnalité en été et des niveaux très faibles relevés au printemps.

Les perspectives du travail reposent sur l'analyse d'une seconde phase avec la mise en corrélation des indicateurs sanitaires et des aspects métrologiques.

Remerciements : Patrick Bourquin (AIRAQ)

[25] *Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides*, Synthèse des travaux conduits par le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'ORP, Rapport scientifique Anses, octobre 2010.

Polluants atmosphériques et grossesse

Rémy Slama et Johanna Lepeule (Inserm, CNRS, Université de Grenoble-Alpes)

Lise Giorgis Allemand, Anisa Rahmalia et Yann Sellier (Inserm, CNRS, Université de Grenoble-Alpes) - Nathalie Marquis et Julien Galineau (Air Lorraine) – Fabrice Caïni et Agnès Hulin (Atmo Poitou-Charentes) – Annette Peters et Regina Hampel (Helmholtz Centre Munich)

De 2009 à 2013

Différentes études, publiées depuis le début des années 2000, suggèrent que l'exposition maternelle aux polluants atmosphériques durant la grossesse pourrait influencer la croissance fœtale. Au début de ce projet, elles s'appuyaient toutes sur une mesure du poids à la naissance. En ce qui concerne l'estimation des expositions, la plupart des études reposaient sur les stations de surveillance de la qualité de l'air. Différentes hypothèses ont été formulées concernant les mécanismes d'action, qui pourraient passer par une altération de la fonction cardiovasculaire maternelle ou de la fonction placentaire, mais elles restent peu étayées.

Les objectifs du projet *EDEN-Air Plus* étaient répartis en deux volets :

1. *Volet d'expologie* : développer de nouveaux modèles d'exposition aux polluants atmosphériques (notamment, un modèle *Land Use Regression* ou *LUR*) pour estimer l'exposition des femmes enceintes aux polluants atmosphériques ;
2. *Volet étiologique* : caractériser, chez la femme enceinte, l'influence de l'exposition aux polluants atmosphérique sur la fonction cardio-vasculaire, et sur le poids du placenta.

Le projet de recherche s'appuyait sur la cohorte mère-enfants EDEN mise en place par l'Inserm à Nancy et Poitiers, dans laquelle environ 1 900 femmes enceintes sont suivies depuis le milieu de la grossesse[26]. Leur pression artérielle a été mesurée de façon répétée en cours de grossesse (8 mesures par femme en moyenne). À partir de campagnes de mesures du dioxyde d'azote (NO_2) réalisées à différentes saisons par les AASQA[27], un modèle land-use regression (LUR) a été développé dans les deux agglomérations. Le projet a suggéré un effet à court terme des polluants atmosphériques sur la pression artérielle de la femme enceinte et le développement placentaire. Les données, « poolées » au sein des autres cohortes du consortium ESCAPE, ont aussi confirmé que les polluants atmosphériques peuvent augmenter le risque de petit poids de naissance à terme (<2500 g) et altérer la croissance du périmètre crânien.

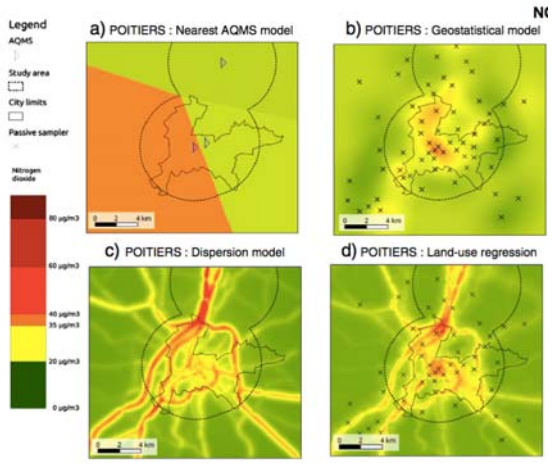


Illustration 14 : Niveaux moyens de NO_2 autour de Poitiers (Source : Yann Sellier et al.)

[26] Ces données ont, par ailleurs, été incluses dans le projet européen ESCAPE pour étudier l'effet des polluants atmosphériques sur le risque de petit poids de naissance à terme. Voir Pedersen et al., Lancet Resp Med, 2013.

[27] Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air

Publications issues de ce projet

Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Slama R, Annesi-Maesano I. Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin d levels. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(11):4087-4095.
doi: 10.1210/jc.2012-1943

Hampel R, Lepeule J, Schneider A, Bottagisi S, Charles MA, Ducimetiere P, *et al.* Short-term impact of ambient air pollution and air temperature on blood pressure among pregnant women. Epidemiology. 2011;22(5):671-679.
doi: 10.1097/EDE.0b013e318226e8d6

Lepeule J, Caini F, Bottagisi S, Galineau J, Hulin A, Marquis N, *et al.* Maternal exposure to nitrogen dioxide during pregnancy and offspring birth weight: comparison of two exposure models. Environmental Health Perspectives. 2010;118(10):1483-1489.
doi: 10.1289/ehp.0901509

Lepeule J, Caïni F, Marquis N, Hulin A, Galineau J, Navel V, *et al.* Effets de l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique sur le déroulement de la grossesse : résultats de la cohorte mère-enfant EDEN. Pollution atmosphérique. 2012(8):72-79.
Disponible sur le site de l'APPA

Pedersen M, Siroux V, Pin I, Charles MA, Forhan A, Hulin A, *et al.* Does consideration of larger study areas yield more accurate estimates of air pollution health effects? An illustration of the bias-variance trade-off in air pollution epidemiology. Environment International. 2013;60:23-30.
doi: 10.1016/j.envint.2013.07.005

Rahmalia A, Giorgis-Allemand L, Lepeule J, Philippat C, Galineau J, Hulin A, *et al.* Pregnancy exposure to atmospheric pollutants and placental weight: an approach relying on a dispersion model. Environment International. 2012;48:47-55.
doi: 10.1016/j.envint.2012.06.013

Sellier Y, Galineau J, Hulin A, Caini F, Marquis N, Navel V, *et al.* Health effects of ambient air pollution: do different methods for estimating exposure lead to different results? Environment International. 2014;66:165-173.
doi: 10.1016/j.envint.2014.02.001

Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, Aussel L, Sacco P, Bohet A, et al. 2009. Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environ Health Perspect* 117:1313-1321.

Air intérieur et maladies respiratoires chroniques de l'enfant

Olivier Blanchard (EHESP, Inserm UMR 1085-IRSET)

Isabella Annesi-Maesano (Inserm UMRS 1136-EPAR) – Cécile Chevrier (Inserm UMR 1085-IRSET)

De 2011 à 2014

En moyenne, plus de 11% des enfants âgés de 13 à 14 ans souffrent de symptômes asthmatiques dans l'ensemble de l'Europe. En France, les allergies respiratoires (asthme, bronchite chronique, rhinite) sont au premier rang des maladies chroniques de l'enfant. Compte-tenu du temps passé par cette population dans les espaces clos[28] (70% à 90%), on s'interroge sur le rôle des polluants de l'air intérieur sur le développement de ces affections respiratoires.

L'air intérieur faisant partie de la sphère privée, il est souvent plus difficile à étudier que l'air extérieur, les données sont de fait moins nombreuses. Cette étude visait à mesurer la concentration d'un grand nombre de polluants chimiques et biologiques ayant un effet connu ou soupçonné sur la santé respiratoire. Ces mesures ont ensuite été exploitées pour construire un modèle prédictif, permettant d'estimer les concentrations de polluants présents dans un logement à partir de ses caractéristiques et du mode de vie de ses occupants. L'originalité de ce projet tient notamment à son intégration dans des travaux liés à la cohorte mère-enfant Pélagie[29], mise en place en Bretagne entre 2002 et 2005.

Les mesures ont été effectuées dans 150 logements ; elles portaient sur un large panel de contaminants chimiques et biologiques.

[28] Locaux d'habitation, crèches, écoles…

[29] La cohorte Pélagie a été mise en place spécifiquement pour l'étude des conséquences des expositions environnementales prénatales sur la grossesse et le développement de l'enfant ; elle inclut environ 3.500 femmes.

Pour les trihalométhanes (THM) dans l'air, ces données sont les premières disponibles dans les logements français, dans le cadre de l'utilisation de l'eau pour la douche ou le bain. Pour les composés organiques volatils les concentrations dans l'air les plus élevées sont observées pour le formaldéhyde, l'hexaldéhyde, le limonène et l'α-pinène, pour d'autres composés comme les phtalates ce sont le DiBP, le DEP et le DBP qui présentent les concentrations les plus élevées. Les concentrations mesurées dans le cadre de cette étude sont parfois supérieures aux valeurs guides proposées par l'Anses et aux concentrations rapportées dans d'autres études internationales. En ce qui concerne les polluants biologiques, ces mesures mettent en évidence une contamination importante par les moisissures.

Illustration 15 : L'asthme chez les enfants (Source : Getty Images)

Associés aux prélèvements et mesures, des questionnaires visaient à recueillir les caractéristiques des lieux de vie de l'enfant et de ses modes de vie. Ainsi, la combinaison d'une approche statistique rigoureuse et des données de la littérature ont permis de construire un modèle prédictif pour plusieurs polluants dont le formaldéhyde, le toluène, le DEP, le galaxolide et l'allergène de chien, expliquant suivant les composés entre 11 et 54% de la variabilité des concentrations. Les différents modèles ont permis de mettre en évidence certaines variables explicatives comme l'âge du bâtiment, la présence de certains revêtements, les pratiques d'aération, le tabagisme… ; ils pourront être utilisés comme outils d'évaluation de l'exposition des enfants dans une future étude épidémiologique, qui visera à étudier les relations entre les affections respiratoires et ces composés.

Publications issues de ce projet

Dallongeville, A., Costet, N., Zmirou-Navier, D., Le Bot, B., Chevrier, C., Deguen, S., Annesi-Maesano, I. and Blanchard, O. (2016), Volatile and semi-volatile organic compounds of respiratory health relevance in French dwellings. Indoor Air, 26: 426–438.
doi:10.1111/ina.12225

Dallongeville, A., Le Cann P., Zmirou-Navier, D., Chevrier, C., Costet, N., Annesi-Maesano, I. and Blanchard, O. (2015). Concentration and determinants of molds and allergens in indoor air and house dust of French dwellings. Science of the Total Environment, 536: 964-72.
doi:10.1016/j.scitotenv.2015.06.039

Le savez-vous ?

Le *Digital Object Identifier* ou DOI, est un identifiant pérenne qui permet l'identification unique d'un objet physique ou numérique et sa citation, comme notamment un article scientifique ou des données issues de la Recherche. Ces articles et données de Recherche constituent une base essentielle pour la valorisation des travaux publiés et permettent de constituer aussi des corpus de connaissances scientifiques qui peuvent être ensuite réutilisés, échangés et partagés au sein de la communauté scientifique.

Les leucémies de l'enfant

Jacqueline Clavel (UMRS 1018)

Denis Hémon (Inserm) – Dominique Laurier (IRSN)

De 2009 à 2013

La leucémie est un cancer qui atteint les cellules souches sanguines. Sa fréquence est relativement faible mais, chez l'enfant, c'est le type de cancer le plus fréquent : 29% des cas, avec une incidence un peu plus élevée chez le garçon que chez la fille. Outre les facteurs de risques identifiés (ex. anomalies génétiques), la littérature évoque de façon répétée le rôle de l'environnement dans la survenue de la maladie. L'objectif principal du projet GEOCAP (étude GEOlocalisée des Cancers Pédiatriques) est d'approfondir cette hypothèse en étudiant tous les cas de leucémies (2.953 cas) enregistrés par le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant sur la période 2002-2007[30].

Dans un premier temps, le projet s'est concentré sur les expositions environnementales suspectées de jouer un rôle dans le déclenchement des leucémies de l'enfant, comme la proximité de lignes à haute tension, de voies de circulation automobile ou l'exposition au radon dans les lieux d'habitation. À cette liste, s'est ajoutée l'étude du risque de leucémie à proximité des centrales nucléaires, devenue prioritaire suite à la publication en 2009 d'une étude montrant un excès persistant à moins de 5 km des centrales allemandes.

La grande force de GEOCAP est de comparer les expositions des enfants atteints de leucémie à celle de témoins de moins de 15 ans, représentatifs de la population générale. On a utilisé la distance entre leur lieu d'habitation et les sources d'exposition comme indicateur, puis on a estimé le niveau d'exposition des enfants à un agent donné à partir d'une modélisation qui prend en compte cette distance et des caractéristiques des sources et du transport de cet agent. Cette approche cas-témoins est la seule possible, lorsque les expositions étudiées sont de courte durée (ex. lignes à haute tension, trafic routier) et ne peuvent pas être correctement estimées à l'échelle des communes ou de tout autre découpage géographique.

Illustration 16 : Centrale nucléaire (Source : Getty Images)

Les adresses de près de 80% des cas et des témoins ont pu être géocodées avec une imprécision de l'ordre de 20 mètres[31]. Initialement, le projet prévoyait la possibilité d'un échantillonnage sur 3 ans. Devant le très petit nombre de sujets vivant à moins de 5 km d'une centrale nucléaire ou à moins de 50 m d'une ligne à très haute tension (0,3% des témoins dans ces deux cas), il a été décidé de recruter sur 6 ans et de doubler la taille de l'échantillon pour analyser les données. Le

[30] C'est-à-dire tous les enfants de moins de 15 ans ayant eu un diagnostic de leucémie aiguë sur cette période et résidant en France métropolitaine au moment du diagnostic.

[31] Les 20% d'adresses restantes ont été géocodées avec en moyenne une imprécision de 100 mètres.

projet se poursuit donc et sert de modèle pour étudier d'autres expositions plus difficiles encore à documenter (ex. proximité des stations-services, expositions aux pesticides utilisés en agriculture).

Publications issues de ce projet

Demoury C, Ielsch G, Hemon D, Laurent O, Laurier D, Clavel J, *et al.* A statistical evaluation of the influence of housing characteristics and geogenic radon potential on indoor radon concentrations in France. Journal of Environmental Radioactivity. 2013;126:216-225. doi: 10.1016/j.jenvrad.2013.08.006

Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, Chartier M, Guyot-Goubin A, Rudant J, *et al.* Childhood leukemia around French nuclear power plants--the Geocap study, 2002-2007. International Journal of Cancer. 2012;131(5):E769-E780. doi : 10.1002/ijc.27425

Houot J, Marquant F, Goujon S, Faure L, Honoré C, Roth MH, Hémon D, Clavel J. Residential proximity to heavy-traffic roads, benzene exposure, and childhood leukemia-the GEOCAP study, 2002-2007. Am J Epidemiol 2015;182(8):685-93.

Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A, Deschamps F, Hemon D, Clavel J. Childhood leukaemia close to high-voltage power lines - the geocap study, 2002-2007. Br J Cancer 2013;108(9):1899-906.

Demoury C, Marquant F, Ielsch G, Goujon S, Debayle C, Faure L, Coste A, Laurent O, Guillevic J, Laurier D, Hémon D, Clavel J. Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood acute leukemia in France, 1990 - 2009. Environ Health Perspect 2016.

Marquant F, Goujon S, Faure L, Guissou S, Hémon D, Lacour B, Clavel J. Childhood cancer and socioeconomic status of the place of residence at diagnosis in France – geocap study, 2002-2010. Paediatr Perinat Epidemiol 2016.

Les risques de cancer de l'enfant

Denis Hémon (Inserm CRESS U1153, équipe EPICEA) et Jérémie Rudant (Inserm CESP U1018)

Étude de faisabilité, de 2013 à 2015

Les cancers se présentent de façon très différente chez l'enfant et chez l'adulte. Beaucoup plus rares chez l'enfant, ils n'en demeurent pas moins un problème important de santé publique et constituent la deuxième cause de mortalité infantile après les accidents. Ainsi, en France, on compte environ 1.700 nouveaux cas de cancer de l'enfant par an, dont l'origine reste mal connue. Certains facteurs de risque liés à l'individu ont été identifiés (ex. de susceptibilité génétique) mais des facteurs environnementaux sont également soupçonnés. Parmi ceux-ci, figurent les champs électromagnétiques à extrêmement basses fréquences (classés cancérogènes possibles par le CIRC), la proximité de lignes à haute tension, le trafic automobile, le radon, les pesticides, etc.

Pour comprendre le rôle de l'exposition résidentielle dans la survenue de cancers infantiles, il importe de pouvoir localiser les adresses des enfants concernés – ce qui est possible à partir des registres nationaux des cancers de l'enfant. Lors d'un précédent projet (GEOCAP), les expositions d'enfants diagnostiqués d'une leucémie entre 2002 et 2010 (soit 4.230 cas) avaient été comparées à celles d'une population témoin (représentative des enfants de moins de 15 ans). Il avait été observé que le risque de leucémie augmentait avec la proportion d'habitants venus d'une autre région : d'où la question du rôle des mouvements de population dans la survenue des leucémies.

Il était alors apparu important de recueillir tout ou une partie de l'histoire résidentielle des enfants pour tous les cas de cancer survenant en France métropolitaine. Il s'agissait en particulier de concentrer les efforts sur le rôle de l'exposition maternelle – considérant que la grossesse est la période au cours de laquelle la

leucémogénèse est probablement initiée dans un certain nombre de cas. S'est alors posée la question de la faisabilité d'un tel projet. Etait-il possible de le faire ? Si oui, comment et dans quelles conditions ?

Le lieu de résidence n'étant pas nécessairement le même au moment du diagnostic et lors de la conception de l'enfant, comment recueillir l'adresse à la naissance ? Les bulletins de naissance n'étant pas informatisés avant 2010, il était nécessaire d'en obtenir une copie. Cela a été fait, après obtention de l'autorisation par le Procureur de la République concerné. Lors d'un premier test sur les 940 cas de leucémie diagnostiqués en 2003 et 2004[32], il a été possible de recueillir 94% des adresses de résidence à la naissance.

Ce résultat concluant a permis de définir le coût et d'étendre la démarche à l'ensemble des cas du registre, diagnostiqués et nés depuis 1990[33]. Sur les 15.650 cas incidents 1990-2010 et nés à partir de 1990, 962 avaient une éligibilité non connue (655 lieux de naissance manquants et 363 autorisations de délivrance en attente). Parmi les 14.373 actes certainement éligibles, 14.365 ont été obtenus et 8 sont en cours d'extraction dans les mairies. Cette étude de faisabilité a conduit à la mise en place d'une étude cas-témoins sur les risques liés à l'environnement à la naissance, GEOCAP-BIRTH soutenue par l'Anses (EST-2016-161).

Ce type d'analyse fournira des informations utiles à la recherche des causes des leucémies de l'enfant et pourra contribuer, à long terme, à leur prévention.

[32] Enfants nés dans une commune française entre 1990 et 2004.

[33] Soit 9.047 cas d'hémopathies malignes de l'enfant pour la période 1990-2009 (dont 7.427 cas de leucémies aigues et 3.530 de lymphomes).

UV et hémopathies malignes de l'enfant

Jean-François Doré (Inserm UMR 1056)

Jacqueline Clavel (Inserm) – Mathieu Boniol (IPRI, Lyon)

De 2013 à 2015

L'exposition au rayonnement ultraviolet solaire a été impliquée dans la genèse des lymphomes non-hodgkiniens de l'adulte, notamment du fait de ses effets immunosuppresseurs. Mais les données sont contradictoires, et chez l'enfant, dont les lymphomes diffèrent notablement de ceux de l'adulte, il n'existe pratiquement pas de données, mais il est possible de penser que des modulations précoces du système immunitaire jouent vraisemblablement un rôle dans la genèse des hémopathies malignes de l'enfant.

L'objectif du projet était d'évaluer l'influence de l'exposition résidentielle au rayonnement UV dans l'incidence de ces maladies et son éventuelle interaction avec d'autres facteurs environnementaux mis en cause dans les hémopathies malignes de l'enfant (pollution atmosphérique, liée notamment au trafic routier), en utilisant les cas enregistrés dans le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant[34], les données d'irradiation UV de la commune de résidence extraites de la base Eurosun, et en s'appuyant sur les résultats d'études dérivées[35].

Une association positive significative a été mise en évidence pour les leucémies aiguës, aucune association n'a été retrouvée pour les lymphomes, l'association étant spécifique des LAL B immatures et significative seulement pour la classe des 0-4 ans. Pour chaque incrément de 25 J/cm^2, il existe une augmentation significative de l'incidence des LAL B immatures (LAL Pré-B) chez les enfants de moins de 5 ans : SIR = 1,18 ; IC

[34] Entre 1990 et 2009, 9.082 de leucémies aiguës et 3.563 de lymphomes.

[35] ESCALE, ESTELLE.

95% 1,10 – 1,27. Cette association suit un modèle linéaire avec un seuil à 100 J/cm², SIR = 1,24 [1,14-1,36] pour une augmentation de 25 J/cm² au-delà du seuil de 100 J/cm².

Une approche complémentaire cas-témoins, utilisant les études ESCALE et ESTELLE, a été réalisée pour déterminer si la prise en compte de facteurs liés à la stimulation immunitaire précoce dans l'enfance et de facteurs environnementaux (tabac, trafic routier) modifiait l'association observée entre UV et LAL pré-B. L'analyse de ces études confirme l'existence d'une association positive entre l'exposition résidentielle environnementale aux UV et les LAL pré-B (OR des 3 derniers déciles *vs* les 7 premiers déciles = 1.30 [1.16-1.45]).

Ce projet a permis de montrer qu'il existe une association positive entre exposition résidentielle aux UV et LAL pré-B, qui n'est pas modifiée par la prise en compte des variables individuelles soupçonnées comme facteurs de risque de ces leucémies. Ces résultats renforcent l'idée que l'exposition résidentielle aux UV solaires, dans les premiers âges de la vie, peut avoir une influence insoupçonnée.

Publications issues de ce projet

Coste A, Goujon S, Boniol M, Marquant F, Faure L, Doré JF, Hémon D, Clavel J. Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France. Cancer Causes Control. 2015;26:1339-49.

Tumeurs cérébrales et téléphonie mobile chez les jeunes

Brigitte Lacour (ARECEA, RNTSE)

Thomas Remen (ARECEA) – Martine Hours (IFSTTAR) – Elisabeth Cardis (CREAL)

De 2013 à 2016

L'utilisation croissante du téléphone portable chez les adolescents, et plus récemment chez les enfants, suscite des inquiétudes quant à de possibles effets sanitaires des radiofréquences. Or, peu de données sont disponibles à ce jour.

Plusieurs comités nationaux et internationaux soulignent « *la nécessité de surveiller les effets possibles des radiofréquences dans des populations potentiellement plus fragiles* »[36], dont les enfants. En effet, le risque pourrait être plus grand à cette période de la vie : le système nerveux en développement pourrait être plus sensible aux champs électromagnétiques ; la distribution spatiale de l'absorption cérébrale des radiofréquences chez l'enfant est différente de celle de l'adulte ; l'utilisation précoce et intense du téléphone mobile dès l'enfance augmente la durée d'exposition aux radiofréquences par rapport à un début d'utilisation à l'âge adulte.

Illustration 17 : Projet de recherche international mobi-kids

C'est dans ce contexte que le projet de recherche international MOBI-KIDS a été initié, afin d'évaluer chez les jeunes de 10 à 24 ans le risque potentiel de tumeurs cérébrales lié à l'exposition aux radiofréquences. Il s'agit d'une étude épidémiologique de type cas-

[36] Avis de l'Anses, octobre 2013, Saisine n° « 2011-SA-0150 ».

témoins à laquelle ont participé 15 pays. Les cas sont des patients présentant une tumeur cérébrale (primitive, bénigne ou maligne) ; les témoins sont des patients opérés de l'appendicite, appariés aux cas selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Un questionnaire détaillé a été soumis à la population étudiée.

En France, l'étude s'est déroulée dans 16 départements représentant 7 régions. Le travail de recueil des données et d'interview s'est terminé en avril 2015 et a permis de recruter 104 cas et 188 témoins (ratio de 1,8 témoins par cas, proche des 2 attendus)[37]. Un panel de neuropathologistes a relu les lames histologiques d'un échantillon aléatoire de 20% des cas, un neuroradiologue a reporté la localisation des tumeurs sur un modèle générique de tête en 3D. Les premiers résultats des analyses sont attendus fin 2016.

Ce projet international représente une occasion unique d'analyser la relation entre le risque de tumeur cérébrale et l'exposition des jeunes aux radiofréquences émises par les téléphones mobiles. Si un lien existe, des conseils d'utilisation et un renforcement des normes de protection pourraient être diffusés à l'ensemble de la population.

Publications issues de ce projet

Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R, Kundi M, Merletti F, Vermeulen R, Kromhout H, Lee AK, Maslanyj M, Sim MR, Taki M, Wiart J, Armstrong B, Milne E, Benke G, Schattner R, Hutter HP, Woehrer A, Krewski D, Mohipp C, Momoli F, Ritvo P, Spinelli J, Lacour B, Delmas D, Remen T, Radon K, Weinmann T, Klostermann S, Heinrich S, Petridou E, Bouka E, Panagopoulou P, Dikshit R, Nagrani R, Even-Nir H, Chetrit A, Maule M, Migliore E, Filippini G, Miligi L, Mattioli S, Yamaguchi N, Kojimahara N, Ha M, Choi KH, Mannetje A', Eng A, Woodward A, Carretero G, Alguacil J, Aragones N, Suare-Varela MM, Goedhart G, Schouten-van Meeteren AA, Reedijk AA, Cardis E. The MOBI-Kids Study Protocol: Challenges in Assessing Childhood and Adolescent Exposure to Electromagnetic Fields from Wireless Telecommunication Technologies and Possible Association with Brain Tumor Risk. Front Public Health. 2014; 2 :124.

Rémen T, Delmas D, Hours M, Lacour B. Etude MOBI-KIDS : Technologies de communication, expositions environnementales et tumeurs cérébrales chez les jeunes [MOBI-KIDS study : Communication technology, environment and brain tumours in young people]. Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique, 2014, 2 :4-29.

Illustration 18 : Radiofréquences et santé (Anses Éditions, octobre 2013)

[37] La France se situe en 3e position des pays recruteurs, avec un peu plus de 10% de la totalité des inclusions : 899 cas et 1858 témoins inclus au niveau international.

Illustration 19 : Activité d'entretien et de nettoyage (Source : Getty Images)

L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

La variété des dangers auxquels les travailleurs sont confrontés, l'intensité potentielle des expositions associées et leur durée, compte tenu du temps passé au travail, ainsi que l'importance de la population concernée (28,6 millions d'actifs en France métropolitaine en 2014[38]) confèrent à la thématique de la santé au travail, une place particulière en matière de santé publique. Bien des facteurs ont des conséquences sur la santé et le bien-être au travail[39] ; ils peuvent être de nature physique (ex. bruit), chimique (ex. pesticides, solvants), biologique (ex. micro-organismes pathogènes) ou psychosociale. Ces facteurs peuvent coexister et leurs effets se combiner.

Le domaine de la santé au travail reste un domaine de recherche très actif[40], notamment lorsqu'il s'agit de déterminer les origines professionnelles de diverses maladies. Si un grand nombre de facteurs de risques professionnels a été identifié, la connaissance de leurs impacts sur la santé des travailleurs est encore fragmentaire. Les pathologies associées à des expositions professionnelles étant en général multifactorielles, il est difficile de déterminer les impacts des expositions au poste de travail. C'est le cas, par exemple des troubles musculo squelettiques. Aussi, les effets d'une exposition peuvent être différés dans le temps, parfois à très longue échéance comme l'illustre dramatiquement le cas de l'amiante.

Les expositions et les dangers associés varient fortement d'un secteur d'activité à l'autre, selon le risque considéré, du fait notamment des métiers et contraintes spécifiques à chacun de ces secteurs.

Deux secteurs ont particulièrement été étudiés :

L'agriculture, qui est associée à des facteurs de pénibilité tels que des efforts physiques ou des horaires atypiques. À ces facteurs de pénibilité, s'ajoutent des expositions à des agents variés, chimiques ou biologiques. Pour ces raisons, ce secteur d'activité fait l'objet de préoccupations variées. On distingue ici deux domaines de recherche : un premier lié à l'inhalation de poussières ou d'agents pathogènes (ex. bactéries, champignons) et un second lié à l'exposition aux pesticides.

Le milieu hospitalier dans lequel, en raison de la diversité des activités, le personnel est exposé à une large gamme de composés chimiques (ex. médicaments cytotoxiques, désinfectants, solvants) et à des agents biologiques.

En considérant particulièrement les situations à risque, les projets de recherche sélectionnés ici s'inscrivent dans un contexte de prévention des risques.

[38] Insee, *Tableau de l'économie française*, édition 2016.

[39] D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la santé se définit comme « un état complet de bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité » (Préambule de sa charte constitutive, signée à San Francisco, le 22 juillet 1946).

[40] 23% des projets financés dans le cadre du PNR EST ont un volet « exposition professionnelle ».

L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS

La caractérisation des bioaérosols d'origine fongique en milieu agricole

David Garon (ToxEMAC - ABTE EA4651, UNICAEN)

Véronique André (ToxEMAC – ABTE EA4651, UNICAEN) – Valérie Bouchart (LABEO -Caen)

De 2008 à 2010

Dans le cadre des activités pratiquées en élevage bovin, les agriculteurs sont quotidiennement amenés à manipuler des matrices végétales parmi lesquelles les ensilages de maïs et les tourteaux d'oléagineux occupent une place primordiale. Or, ces matrices végétales sont contaminées de façon récurrente par des mycotoxines, c'est-à-dire des substances toxiques secrétées par des champignons microscopiques.

Les mycotoxines ne sont pas volatiles à température ambiante mais peuvent être adsorbées à la surface de particules qui peuvent être inhalées (ex. poussières, spores fongiques[41]). La manipulation des ensilages de maïs, des tourteaux d'oléagineux et d'autres matrices végétales peut favoriser la mise en suspension de ces particules qui, compte tenu de leur taille de quelques micromètres, peuvent atteindre les régions alvéolaires. Elles sont alors susceptibles de produire des effets locaux et/ou systémiques notamment en raison des potentiels mutagène et génotoxique des mycotoxines adsorbées. Toutefois, cette exposition aux mycotoxines est mal connue et les possibles effets négatifs restent peu explorés.

L'objectif principal de l'étude est de caractériser d'un point de vue fongique et génotoxique, les matrices végétales et les bioaérosols issus de la manipulation du maïs et de tourteaux d'oléagineux. D'autres situations à risques, comme le maintien du bétail dans des espaces clos (stabulation) ou la récolte du fourrage, susceptibles de générer des aérosols, ont également été étudiées.

Illustration 20 : Mesures individuelles (Source : D. Garon)

Dans un premier temps, les matrices végétales et les bioaérosols collectés au cours des différentes activités agricoles ont été caractérisés d'un point de vue fongique. Les espèces fongiques constituant ces bioaérosols sont variées mais certaines sont récurrentes comme *Aspergillus fumigatus* et *Cladosporium cladosporioides*. L'étude toxicologique des matrices végétales a montré

[41] Cellule reproductrice émise par les champignons microscopiques. Les spores ont en général une taille inférieure à 5 µm.

un impact faible (voire inexistant) des ensilages de maïs et des tourteaux d'oléagineux. De même, la préparation et la distribution de la ration alimentaire, le fanage et le pressage du foin, le pressage de la paille de blé ainsi que la mise en silo du maïs ne génèrent pas non plus de bioaérosols mutagènes et/ou génotoxiques. Toutefois, si le risque génotoxique ne semble donc pas majeur, il ne doit pas être écarté. En effet, trois prélèvements obtenus en stabulation pressentaient un caractère mutagène *in vitro*.

Ce projet contribue ainsi à donner un premier descriptif de l'exposition des agriculteurs aux spores fongiques et aux mycotoxines au cours des différentes activités. Les données obtenues devraient permettre de cerner d'une part les conditions d'expositions les plus critiques, à investiguer plus en détail, et d'autre part, les mécanismes de toxicité à évaluer.

Publications issues de ce projet

Lanier C, Richard E, Heutte N, Picquet R, Bouchart V, Garon D. Airborne molds and mycotoxins associated with handling of corn silage and oilseed cakes in agricultural environment. Atmospheric Environment. 2010;44(16):1980-1986. http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.02.040

Lanier C., André V., Heutte N., El Kaddoumi A., Bouchart V., Picquet R., Garon D. 2012. Recurrence of Stachybotrys chartarum during mycological and toxicological study of bioaerosols collected in a dairy cattle shed. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 19(1), 61-67.

Tolérance et effets toxiques des poussières de blé chez les céréaliers

Hélène Niculita-Hirzel (IST, Lausanne)

Olivier Puel (UMR 1331) – Gabriel Reboux (CHU Besançon)

De 2011 à 2015

La prévalence des maladies respiratoires reste élevée chez les travailleurs de la filière céréalière malgré l'amélioration des protections individuelles et collectives dans ce secteur. La spécialisation des travailleurs et la mécanisation intensive en seraient responsables. Cette optimisation du processus de travail se traduit par la manipulation de volumes de céréales plus importants, en moins de temps, mais avec des outillages qui demandent un nettoyage plus fréquent, ce qui augmente la quantité mise en suspension dans l'air de divers micro-organismes associés aux céréales: bactéries, champignons allergènes et toxinogènes comme les espèces du genre *Fusarium*[42].

L'objectif principal de ce projet était de déterminer les environnements de travail responsables de la dégradation de la santé des céréaliers (lors de la récolte et du stockage du blé, dans différentes conditions climatiques de culture du blé) et d'identifier les composants biologiques dans ces poussières qui pouvaient en être la cause. Pour cela, 149 personnes – sans pathologie connue – ont été recrutées dans le canton de Vaud (Suisse), au cours de l'année 2012, parmi les minotiers, les moissonneurs, les éleveurs et les cultivateurs, ainsi que dans la population générale (habitants des campagnes et des villes ne travaillant pas en

[42] Il existe plus de 1.000 espèces avec des spores en forme de fuseau (lat. *fusus*) : d'où le nom *Fusarium*. Plusieurs de ces espèces sont responsables d'une maladie des plantes appelée fusariose, alors que d'autres peuvent s'avérer des pathogènes opportunistes chez l'homme. Plusieurs de ces espèces sont capables de libérer des mycotoxines dans le substrat.

milieu agricole) en tant que population contrôle (non exposée).

Illustration 21 : Déchargement de paille (Source : Hélène Niculita-Hirzel)

Cette étude ne met pas seulement en évidence un effet aigu et chronique de la poussière de blé sur la santé respiratoire, mais également une augmentation de la prévalence d'un plus grand nombre de symptômes respiratoires aigus chez les moissonneurs et les minotiers que chez fermiers éleveurs de bovins. Cette différence dans le tableau clinique est expliquée par une composition distincte en micro-organismes des poussières fraîches de blé et de stockage. L'absence de réponse immunitaire après l'exposition aux différents micro-organismes des poussières de blé suggère que le mécanisme impliqué n'est pas de nature allergique (les céréaliers développent un phénomène de tolérance[43]), mais de nature irritative ou toxique. En effet, même si une telle exposition aux poussières de blé semble avoir un effet protecteur contre le développement de pathologies allergiques[44], elle cache une exposition chronique à des toxines, telles que le déoxynivalénol (DON) et le nivalénol (NIV), dont l'effet sur les voies respiratoires a été également mis en évidence *in vitro* dans ce projet. Les résultats révèlent ainsi l'importance d'une surveillance du niveau de ces mycotoxines dans l'environnement de travail et appellent à des recherches supplémentaires en ce qui concerne leur toxicité et/ou leur effet sur les cellules épithéliales des voies respiratoires.

[43] En immunologie, la tolérance est l'absence ou le faible niveau de réaction inflammatoire face à un antigène.

[44] De nombreuses études montrent que grandir en milieu rural, voire fermier, protège contre le développement de l'asthme et des maladies allergiques chez l'enfant.

Publications issues de ce projet

Cano PM, Jamin EL, Tadrist S, Bourdaud'hui P, Péan M, Debrauwer L, et al. New Untargeted Metabolic Profiling Combining Mass Spectrometry and Isotopic Labeling: Application on Aspergillus fumigatus Grown on Wheat. Analytical Chemistry. 2013;85(17):8412-8420.
doi: 10.1021/ac401872f

Dorribo V, Wild P, Pralong JA, Danuser B, Reboux G, Krief P, et al. Respiratory health effects of fifteen years of improved collective protection in a wheat-processing worker population. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2015;22(4):683-690.
doi: 10.5604/12321966.1185768

Vacher G, Ciarlo E, Savova-Bianchi D, Le Roy D, Hantier G, Niculita-Hirzel H, et al. Innate Immune Sensing of Fusarium culmorum by Mouse Dendritic Cells. Journal of Toxicology and Environmental Health Part A. 2015;78(13-14):871-885.
doi: 10.1080/15287394.2015.1051201

Vacher G, Niculita-Hirzel H, Roger T. Immune responses to airborne fungi and non-invasive airway diseases. Seminars in Immunopathology. 2015;37(2):83-96.
doi: 10.1007/s00281-014-0471-3

Pellissier L, Oppliger A, Hirzel AH, Savova-Bianchi D, Mbayo G, Mascher F, Kellenberger S, Niculita-Hirzel H. Airborne and Grain Dust Fungal Community Compositions Are Shaped Regionally by Plant Genotypes and Farming Practices. Appl Environ Microbiol. 2016 Jan 29;82(7):2121-31.
doi: 10.1128/AEM.03336-15

Wild Pascal, Dorribo Victor, Pralong Jacques, Reboux Gabriel, Oppliger Anne, Danuser Brigitta, Krief Peggy, Niculita-Hirzel Hélène, Respiratory effects of an exposure to wheat dust among grain workers and farmers: a longitudinal study. In: 24th International Epidemiology in Occupational Health (EPICOH), June 24-27, 2014 in Chicago. Occupational and Environmental Medicine 71(Suppl 1), pp. A18-A19, 2014.

La psittacose en milieu professionnel avicole

Karine Laroucau (Anses, Laboratoire de santé animale)

Bertille de Barbeyrac (Université de Bordeaux)

De 2012 à 2014

Prédominante dans l'ouest et le sud-ouest de la France, la psittacose est souvent d'origine professionnelle et, très fréquemment, liée aux activités impliquant des canards. Depuis 1998, cette maladie est reconnue comme maladie professionnelle[45] mais elle reste un sujet négligé pour la filière, même si des cas dramatiques peuvent le remettre sur le devant de la scène. On peut ainsi citer le procès qui s'est tenu début 2012, pour homicide involontaire par violation délibérée des obligations de sécurité suite à deux décès survenus dans deux abattoirs.

La psittacose[46] est due à une bactérie de petite taille : *Chlamydia psittaci*. Chez l'homme, elle intervient de façon sporadique ou par foyers groupés. Elle est le plus souvent bénigne et se traduit par des symptômes qui rappellent la grippe (ex. fièvre, céphalées, douleurs musculaires, toux sèche). Mais celle-ci peut s'aggraver sous la forme d'une pneumopathie atypique sévère, qui peut être mortelle si un traitement antibiotique n'est pas rapidement mis en place.

Ce projet visait à caractériser l'exposition à *C. psittaci* en milieu professionnel. Les investigations ont porté à la fois en couvoir et en abattoir pour la filière canard gras[47], ainsi que dans un abattoir traitant toutes sortes de volailles à l'exception du canard.

En filière canards : l'étude mise en place dans 5 élevages corrobore le fait que la plupart des lots de canards mulards sont porteurs de *C. psittaci*, notamment entre l'âge de 4 et 12 semaines. Cependant, ce portage bactérien est très variable en fonction des élevages – les différences pouvant s'expliquer par des pratiques de nettoyage, désinfection et vide sanitaire variées. L'impact de l'environnement sur la contamination des animaux est peu connu ainsi que les modes de transmissions inter-animaux. Prévenir et contrôler les contaminations par *C. psittaci* en élevage apparaît donc comme un véritable défi. Le port du masque par toutes les personnes exposées à des canards vivants ou morts à tous les stades de la filière reste, à ce jour, le seul moyen de protéger efficacement l'homme du risque non négligeable de contracter une infection à *C. psittaci.*

Dans un abattoir traitant toutes sortes de volailles à l'exception des canards : le suivi a mis en évidence la présence majoritaire de *C. gallinacea*, une nouvelle espèce de *Chlamydia* récemment décrite[48]. Tandis que le pouvoir pathogène de *C. psittaci* pour l'homme est avéré, les données restent manquantes pour *C. gallinacea.* Beaucoup de choses restent donc à élucider au sujet de cette espèce nouvelle : mécanismes de survie en élevages, moyens de protection, outils de diagnostic, etc.

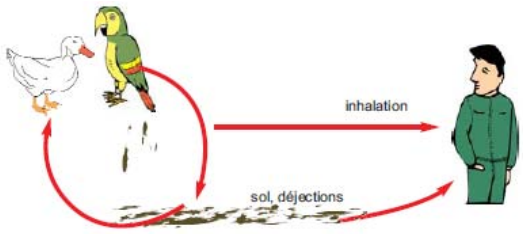


Illustration 22 : Transmission de l'ornithose-psittacose (Source : DGAL)

[45] Pour le malade ou ses ayants droits (Tableau 87 RG SS et No 52 du régime agricole).

[46] Appelée aussi ornithose chez l'homme et chlamydiose chez les oiseaux.

[47] Dans le cadre du suivi de lots de l'éclosion à l'abattage.

[48] Sachse et al., 2014.

Publications issues de ce projet

Hulin V, Oger S, Vorimore F, Aaziz R, de Barbeyrac B, Berruchon J, Sachse K, Laroucau K. 2015. Host preference and zoonotic potential of Chlamydia psittaci and Chlamydia gallinacea in poultry. Pathog Dis. 73(1):1-11. doi: 10.1093/femspd/ftv005. Epub 2015 Feb 6.

Hulin V, Bernard P, Vorimore F, Aaziz R, Cléva D, Robineau J, Durand B, Angelis L, Siarkou VI, Laroucau K. 2015. Assessment of *Chlamydia psittaci* shedding and environmental contamination as potential sources of worker exposure throughout the mule duck breeding process. Applied Env Microbiol. 82(5):1504-18.

L'exposition cutanée aux produits chimiques

David Vernez (IST, Lausanne)

Alain Garrigou (Université de Bordeaux 1) - Paul Bigliardi (CHUV, Lausanne)

De 2010 à 2012

Pour prévenir une intoxication par voie cutanée ou l'apparition d'effets locaux (ex. allergies, irritations), le port de vêtements de protection est recommandé dans les professions exposées aux aérosols ou aux éclaboussures de produits chimiques liquides. On peut distinguer deux principaux types de vêtements de protection : ceux étanches aux liquides (type 3) et ceux étanches aux pulvérisations (type 4). La mise sur le marché de ces vêtements de protection est notamment assujettie à la réalisation de tests préalables.

Des études antérieures au projet ont mis en question la pertinence des méthodes de classification des vêtements de protection voire l'efficacité de tels vêtements en conditions réelles d'utilisation:

- Cette classification est établie sur un nombre limité de liquides (souvent les substances pures plutôt que des préparations commerciales contenant des co-formulants). On ne peut donc pas garantir l'efficacité du vêtement pour une gamme étendue de substances ou de préparations.
- L'intérieur des vêtements de protection peut être facilement contaminé en cas d'usage ou d'entretien inadéquat.
- Le port du vêtement de protection peut provoquer une augmentation de la température corporelle et de la sudation, qui sont des facteurs favorisant la perméation cutanée.

Sous le vêtement de protection, la peau est le dernier rempart contre la pénétration des substances chimiques. C'est un organe complexe et, bien qu'il existe des modèles

théoriques, il est difficile de prédire l'importance du passage cutané. Une façon d'estimer ce passage est de mesurer la perméation *in vitro*. Le but de cette étude pilote était de développer un protocole de mesure *in vitro* permettant d'évaluer l'effet de la couche combinée peau et vêtement de protection sur la perméation.

Illustration 23 : Essai de perméation (6 cellules) sur gant de protection en nitrile (Source : IST)

À partir des rapports d'expertise de l'Afsset[49] et de l'Inserm[50], deux herbicides ont été retenus (l'isoproturon et la bentazone) ainsi que quatre préparations commerciales contenant ces substances actives. Les substances actives, seules ou en mélange, passent relativement facilement les deux barrières avec des temps de passage inférieurs à 2h. Globalement, les vêtements de type 3-4 sont sensiblement plus efficaces que les vêtements de type 5-6. Si le temps de passage reste faible, la présence d'un vêtement de protection sur la peau diminue le flux de perméation de façon importante.

Globalement, ce projet a montré que la réalisation d'essais in vitro sur une des couches combinant peau humaine et vêtement de protection était possible. Il met aussi en évidence les limites du temps de passage comme seul indicateur de l'efficacité des protections.

Publications issues de ce projet

Berthet, A., N. B. Hopf, A. Miles, P. Spring, N. Charriere, A. Garrigou, I. Baldi, and D. Vernez. 2014. "Human skin in vitro permeation of bentazon and isoproturon formulations with or without protective clothing suit." Archives of Toxicology 88 (1):77-88.
doi: 10.1007/s00204-013-1087-4

[49] Afsset, Rapport d'expertise « *Efficacité de protection chimique des combinaisons de type 3 et de type 4* », 2010.

[50] Expertise de l'équipe Santé Environnement du Centre Inserm U 897.

La prévention secondaire des lombalgies chez les professionnels hospitaliers

Dr Emmanuelle Chaleat-Valayer (CMCR des Massues, Lyon)

Dr Sandrine Touzet, Pr Cyrille Colin et Pr Alain Bergeret (CHU Lyon)

De 2008 à 2012

La lombalgie est une douleur située au bas du dos. C'est une affection fréquente chez les professionnels de santé hospitaliers, avec un taux important de récurrence à un an estimé entre 24 et 84 % selon les études. Prévenir la chronicisation de la lombalgie est donc un enjeu de santé publique tant les coûts associés sont élevés (ex. consommations de soins, arrêts de travail associés, pensions d'invalidité).

L'objectif du programme PRESLO était de prévenir les récidives de lombalgie chez les professionnels de santé hospitaliers. Inspiré des programmes de réentraînement à l'effort, il visait à placer tout professionnel lombalgique aigu[51] et subaigu[52] des Hôpitaux de Lyon au centre d'une démarche préventive. Il reposait sur trois composantes : une composante éducative[53], une composante d'exercices physiques sur le lieu du travail[54] et une composante d'autoprogramme d'exercices à domicile[55]. Contrairement au repos qui est contre-indiqué, cette démarche active devait permettre au professionnel concerné de poursuivre ou reprendre une activité physique en gérant ses douleurs.

Illustration 24 : Activité d'entretien et de nettoyage en milieu hospitalier (Source : Getty Images)

La population d'étude et la méthodologie retenue font du projet PRESLO, une étude innovante et unique. C'est la première étude réalisée dans la prévention secondaire de la lombalgie sur une large population de professionnels de santé. 353 agents hospitaliers ont participé à l'étude : 178 cas (patients ayant bénéficié du programme PRESLO) et 175 témoins (pas de prise en charge spécifique). L'examen des professionnels de santé, à leur inclusion dans l'étude, confirme le retentissement physique, fonctionnel et psychique de la lombalgie et l'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire des lombalgiques, particulièrement à risque de récidive. Sur les 178 professionnels de santé ayant bénéficié de ce programme de prévention secondaire, 82% ont été observants (ou compliants), 92% se sont déclarés satisfaits du programme dans sa globalité et 83% satisfaits des résultats sur leur état de santé. La faisabilité du programme PRESLO est donc attestée au regard de la bonne satisfaction et de l'adhésion des participants.

Concernant les récidives de lombalgie, le programme n'a pas eu l'impact escompté en termes de réduction de l'absentéisme mais il a prouvé son impact sociétal : diminution du recours aux consultations à la fois chez le généraliste (-15%), le spécialiste (-16%) et le kinésithérapeute (-22%). Il a significativement

[51] Affection bénigne, inférieure à 6 semaines. Dans le langage courant : mal de dos, tour de rein, lumbago ou sciatique.

[52] Affection de 6 à 12 semaines : risque de passage à la chronicité.

[53] Une séance d'information de 2h sur la lombalgie et les voies de la douleur était encadrée par un médecin de Médecine physique et de rééducation pour dédramatiser la douleur et la pathologie.

[54] Cinq séances hebdomadaires d'exercices physiques d'1h30 sous la conduite d'un kinésithérapeute.

[55] Un livret d'exercices à réaliser quotidiennement à domicile était remis, à l'issue du programme, à chaque personne concernée.

diminué l'appréhension des lombalgiques aux activités physiques et pourrait donc être testé et adapté dans d'autres secteurs professionnels que le milieu hospitalier.

Publications issues de ce projet

Denis A, Zelmar A, Le Pogam M-A, Chaleat-Valayer E, Bergeret A, Colin C. The PRESLO study: evaluation of a global secondary low back pain prevention program for health care personnel in a hospital setting. Multicenter, randomized intervention trial. BMC Musculoskeletal Disorders. 2012;13(1):1-10. 10.1186/1471-2474-13-234

François A, Fassier JB, Chaléat-Valayer E, Siani F, Colin C, Bergeret A.
Le programme PRESLO de prévention secondaire des lombalgies : évaluation du point de vue des usagers. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2014;75:371–381.

De Cuverville A, Fassier J-B, Chaleat-Valayer E, Siani F, Colin C, Bergeret A.
Évaluation qualitative d'un programme d'exercices physiques en prévention secondaire des lombalgies pour le personnel hospitalier : le programme PRESLO. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2014;75:319–320.

L'exposition professionnelle aux cytotoxiques en milieu hospitalier

Nadège Lepage (CHU Lille, EA 4483)

Delphine Allorge (CHU Lille, EA 4483) – Nicolas Simon (CHU Lille, EA 7365)

De 2010 à 2015

L'utilisation de médicaments cytotoxiques comme agent anticancéreux ou immunosuppresseur est aujourd'hui une pratique courante dans le traitement de nombreuses pathologies. Beaucoup sont encore administrés par voie injectable. Des services très différents sont amenés à les utiliser quotidiennement, ce qui expose les personnels travaillant à la pharmacie de l'hôpital, dans les services de soins hospitaliers ou à domicile. Ce risque concerne aussi l'industrie pharmaceutique, le secteur vétérinaire ou de traitements de déchets.

À l'hôpital, les voies d'exposition cutanée et respiratoire prédominent. La contamination des surfaces de travail ainsi que des emballages contenant les cytotoxiques a fait l'objet de nombreuses études, soulignant l'importance de l'exposition cutanée. Des effets sur la santé des travailleurs ont été rapportés. La démarche d'évaluation des risques professionnels chez les salariés exposés aux cytotoxiques est donc essentielle.

Ce projet visait à évaluer l'exposition aux cytotoxiques dans divers services de soins et à la pharmacie du CHU de Lille. Entre novembre 2013 et novembre 2014, 411 prélèvements ont été effectués sur des surfaces. D'autre part, 143 prélèvements urinaires ont été recueillis[56]chez 38 agents hospitaliers. Un protocole pour détecter 10 médicaments cytotoxiques[57] dans

[56] Sur la base de deux à trois campagnes de prélèvements par service.

[57] 5-fluorouracil (5FU), cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, doxorubicine, ganciclovir, gemcitabine, ifosfamide, irinotécan et méthotrexate.

les échantillons d'urine et les prélèvements de surface a été mis au point.

- Sur les surfaces, il a permis de détecter et doser les 10 médicaments cytotoxiques avec une excellente sensibilité. Au moins une molécule a été détectée dans 31% des prélèvements parmi les 411 réalisés.
- Dans les urines, 8 molécules ont été recherchées et aucune n'a été détectée dans les prélèvements analysés.

Ce projet a permis de réaliser une évaluation de l'exposition aux cytotoxiques des agents exposés travaillant en milieu hospitalier.

La mise en place de cette surveillance permet au médecin du travail d'évaluer les méthodes de travail et de mettre en place des actions de prévention en lien avec les professionnels de santé.

Publications issues de ce projet

Lepage N, Dezeure D, Nisse C, Humbert L, Allorge D, Baccouch R, Duprey M, Sobaszek A, Évaluation de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques en milieu hospitalier par l'utilisation de dosages urinaires et surfaciques de cytotoxiques. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2012;73(3):471. doi:10.1016/j.admp.2012.03.265

La diffusion de *Pneumocystis* dans l'air en milieu hospitalier

Jean Menotti (Université Paris Diderot)

Anne Totet (CHU Amiens) – Gilles Nevez (CHU Brest) – El Moukhtar Aliouat (Institut Pasteur) – William Vivien (Bertin Technologies)

De 2011 à 2013

Pneumocystis est un microchampignon atypique, responsable d'une pneumonie grave : la pneumonie à *Pneumocystis* (PPC). Chez l'homme, les PPC surviennent chez les personnes atteintes du SIDA, mais aussi chez les patients soumis à des traitements immunosuppresseurs, en particulier les transplantés et les patients atteints d'hémopathies malignes.

On a étudié chez l'animal la contagiosité de la PPC. Il a été démontré que des souris mises en contact avec des souris immunodéprimées présentant une PPC, sont transitoirement colonisées par *Pneumocystis* ; elles peuvent alors les transmettre à de nouvelles souris immunodéprimées, qui développent à leur tour une PPC. Ces études confortent l'hypothèse d'une transmission à partir d'individus colonisés.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce projet était de répondre aux interrogations qui persistent sur l'excrétion et la diffusion de *Pneumocystis* dans l'air, par des patients développant une PPC et par des sujets juste colonisés, de façon à estimer le risque d'exposition des patients à risque et des soignants en milieu hospitalier.

Pneumocystis ne pouvant être cultivé, sa mise en évidence est réalisée par la détection de son ADN. Une étude prospective a été réalisée chez des patients développant une PPC et leurs soignants, ainsi que chez des patients colonisés. Chez les soignants, la colonisation a été dépistée par écouvillonnage nasal et/ou rinçage oropharyngé. D'autre part, dans les chambres de 27 patients colonisés, les

prélèvements d'air ont été réalisés[58] ; ils ont été positifs pour 9 chambres. Le dépistage de colonisation a été réalisé chez 102 soignants susceptibles d'être en contact avec *Pneumocystis* ; une colonisation a été retrouvée chez 8,8% d'entre eux et une excrétion aérienne du champignon a été mise en évidence chez des soignants colonisés.

L'étude apporte donc, pour la première fois, une preuve directe de l'excrétion aérienne du champignon par des sujets colonisés (patients comme soignants). C'est un argument en faveur du rôle des sujets colonisés dans la dissémination de *Pneumocystis* dans l'environnement et de la susceptibilité des sujets contacts non immunodéprimés (soignants notamment). Sur le plan clinique, les données recueillies devraient avoir un impact direct sur la prise en charge des patients, notamment dans le cadre de la prévention d'une transmission nosocomiale ; elles permettent de justifier les mesures d'isolement en raison de la diffusion de *Pneumocystis* dans l'air et d'ouvrir de nouvelles perspectives vers la maîtrise du risque.

Publications issues de ce projet

Aliouat-Denis CM, Chabe M, Delhaes L, Dei-Cas E. Aerially transmitted human fungal pathogens: what can we learn from metagenomics and comparative genomics? Revista Iberoamericana De Micologia. 2014;31(1):54-61.
doi: 10.1016/j.riam.2013.10.006

Damiani C, Le Gal S, Da Costa C, Virmaux M, Nevez G, Totet A. Combined quantification of pulmonary Pneumocystis jirovecii DNA and serum (1->3)-beta-D-glucan for differential diagnosis of pneumocystis pneumonia and Pneumocystis colonization. Journal of Clinical Microbiology. 2013;51(10):3380-3388.
doi: 10.1128/JCM.01554-13

Hauser P, Rabodonirina M, Nevez G. Pneumocystis jirovecii Genotypes Involved in Pneumocystis Pneumonia Outbreaks Among Renal Transplant Recipients. Clinical Infectious Diseases. 2012;56(1):165-166.
doi: 10.1093/cid/cis810

Le Gal S, Damiani C, Perrot M, Rouille A, Virmaux M, Quinio D, et al. Circulation of Pneumocystis dihydropteroate synthase mutants in France. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2012;74(2):119-124. 10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.002

Le Gal S, Robert-Gangneux F, Perrot M, Rouille A, Virmaux M, Damiani C, et al. Absence of Pneumocystis dihydropteroate synthase mutants in Brittany, France. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2013;76(1):113-115.
doi : 10.1016/j.diagmicrobio.2013.01.018

Le Gal S, Rouille A, Gueguen P, Virmaux M, Berthou C, Guillerm G, et al. Pneumocystis jirovecii haplotypes at the internal transcribed spacers of the rRNA operon in French HIV-negative patients with diverse clinical presentations of Pneumocystis infections. Medical Mycology. 2013;51(8):851-862.
doi: 10.3109/13693786.2013.824123

Menotti J, Emmanuel A, Bouchekouk C, Chabe M, Choukri F, Pottier M, et al. Evidence of airborne excretion of Pneumocystis carinii during infection in immunocompetent rats. Lung involvement and antibody response. PloS One. 2013;8(4):e62155.
doi: 10.1371/journal.pone.0062155

Le Gal S, Pougnet L, Damiani C, Frealle E, Gueguen P, Virmaux M, Ansart S, Jafuel S, Couturaud F, Delluc A, Tonnelier JM, Castellant P, Le Meur Y, Le Floch G, Totet A, Menotti J, Nevez G.
Pneumocystis jirovecii in the air surrounding patients with *Pneumocystis* pulmonary colonization.
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2015; 82: 137-142.

[58] Grâce à un biocollecteur d'air à impaction sur milieu liquide Coriolis µ.

La qualité de l'air intérieur dans les hôpitaux

Estelle Baurès (LERES-EHESP, IRSET UMR 1085 Inserm)

Alexandre Rivier (CHRU Nancy) - Arnaud Florentin (Université de Lorraine) – Jean-Pierre Gangneux (CHU Rennes, IRSET UMR 1085 Inserm)

Depuis 2013, projet en cours (36 mois)

Le projet s'appuie sur les résultats de l'étude de faisabilité AICHA[59] qui présentait, pour la première fois en 2012, des données de contamination chimique de l'air intérieur d'un hôpital, l'hôpital Pontchaillou du CHU de Rennes. Cette étude a montré que la contamination était dominée par les alcools (ex. éthanol, isopranol), l'éther et l'acétone, avec une grande variabilité entre les zones étudiées. Il restait toutefois à généraliser ces conclusions à d'autres établissements. Par ailleurs, il était également intéressant d'élargir la recherche à d'autres contaminants non pris en compte dans cette première étude :

- Les substances chimiques, comme les composés organiques volatils et semi-volatils (COV et COSV) issus des matériaux de construction et de décoration, des dispositifs médicaux, des équipements électroniques, des produits désinfectants/stérilisants, des solvants, des produits pharmaceutiques, etc
- Les agents biologiques. En effet, la surveillance et le contrôle de la qualité biologique de l'air des hôpitaux sont essentiels pour prévenir les maladies nosocomiales, en particulier dans les zones sensibles comme les chambres stériles ou les blocs opératoires qui bénéficient d'un traitement de l'air, les contaminants biologiques (ex. bactéries, virus, moisissures) pouvant induire la survenue de maladies infectieuses ;
- Les polluants particulaires en lien avec certaines activités au sein de l'hôpital (ex. dépose ou ablation d'un plâtre chirurgical).

Illustration 25 : Salle de découpe des plâtres / Instruments de mesures (Source : Émilie Surget)

Ce projet vise donc à collecter des informations sur cet ensemble de contaminants, c'est-à-dire disposer d'une série de données suffisamment complète pour servir de base à une première évaluation de l'exposition du personnel et des patients aux différentes substances chimiques présentes dans les hôpitaux ainsi qu'aux agents biologiques aéroportés.

Il s'est déroulé sur une période de trois ans auprès des CHU de Rennes et de Nancy. Différents sites ont été identifiés à l'intérieur de ces hôpitaux, dans des bâtiments d'âge et de système de ventilation différents. En référence aux résultats de l'étude AICHA, les agents et

[59] Air Intérieur et pollution Chimique dans les Hôpitaux. Étude de faisabilité financée dans le cadre du PNR EST 2010, sur une durée de 15 mois.

substances ainsi retenus sont les suivants : hydrocarbures aromatiques, aliphatiques et halogénés, alcools, aldéhydes, terpènes, éthers et cétones pour les COV, phtalates, muscs et pyréthrinoïdes pour les COSV, agents microbiens et particules.

Le projet permettra d'obtenir ainsi des données croisées sur la contamination physique, chimique et microbiologique au sein des établissements de santé, en fonction de la typologie des locaux et des activités qui s'y déroulent. Il permettra également d'évaluer des associations de risque potentielles et de proposer une méthodologie simple et transposable pour d'autres établissements. Ces données sont essentielles pour optimiser les stratégies de prévention des infections nosocomiales et des maladies professionnelles.

Expositions professionnelles et vieillissement prématuré

Marcel Goldberg (Inserm U 687)

De 2008 à 2011

À partir de la cohorte GAZEL[60], cette étude cherchait particulièrement à analyser comment les expositions professionnelles, qui s'accumulent tout au long de la vie, augmentent le risque de vieillissement prématuré et contribuent aux inégalités sociales de santé chez les personnes âgées. Jusqu'alors, on s'était peu intéressé aux « jeunes âgés », bien que cette période constitue une transition cruciale entre la vie active et la retraite.

Illustration 26 : Facteurs de risque au travail (Source : Fotolia)

Mise en place en 1989, cette cohorte couvre un large ensemble d'expositions professionnelles : facteurs psychosociaux, contraintes ergonomiques et expositions chimiques. Elle fait depuis, l'objet d'un suivi longitudinal, et se caractérise par un très faible taux de personnes perdues de vue. Pour mieux isoler le rôle des facteurs professionnels, les données collectées tiennent également compte des facteurs de confusion potentiels (ex. alcool, tabac, alimentation, activité physique). Plusieurs thèmes ont été analysés :

[60] Cohorte composée à l'origine de 15.011 hommes et 5.614 femmes salariés d'Électricité de France – Gaz de France : http://www.gazel.inserm.fr/

- **Facteurs biomécaniques et troubles musculo-squelettiques (TMS)** : à partir d'un sous-groupe de 1482 hommes, il a été possible de mettre en évidence les effets à long terme, y compris après la retraite, de certaines expositions (ex. travailler accroupi/agenouillé, conduite automobile) vis-à-vis des TMS, notamment les douleurs de genou et d'épaule[61], les lombalgies et les « douleurs multiples ».

- **Facteurs psychosociaux** : les travaux montrent qu'ils ont un effet sur la fatigue plus prononcé chez les hommes que chez les femmes. De plus, le stress mesuré au travail[62] a un effet persistant sur la qualité de vie après la retraite.

- **Cognition** : un premier travail a montré que l'exposition aux solvants pendant la vie professionnelle induit une détérioration de la fonction cognitive, même plusieurs années après la fin de l'exposition.

- **Retraite** : en ce qui concerne divers aspects de la « santé quotidienne » ou du bien-être (ex. troubles du sommeil, céphalées, fatigue, dépression), on observe une très nette amélioration lors de la retraite et cette amélioration persiste longtemps.

Enfin, ce projet de recherche qui impliquait à l'origine quatre équipes s'est considérablement étendu en accueillant des équipes étrangères, et en participant au consortium IPD-Work consacré aux effets des facteurs psychosociaux qui a réuni plusieurs cohortes européennes. Ceci est certainement une marque de l'intérêt que le sujet proposé et la disponibilité des données extrêmement riche de la cohorte GAZEL suscitent à l'échelle internationale : pour preuve, la production scientifique qui en est issue.

[61] Y compris chez les personnes qui ne se plaignaient pas de douleur lors de la constitution de sous-groupe -1994-1995).

[62] Les deux mesures de stress au travail ont été évaluées par des questionnaires standardisés. Le premier, le questionnaire de Karasek (1997 et 1999), analyse la demande faite au salarié, son autonomie et le soutien dont il bénéficie. Le second, le questionnaire de Siegrist (1998), met l'accent sur le rapport effort-récompense.

Publications issues de ce projet

Berr C, Vercambre MN, Bonenfant S, Singh Manoux A, Zins M, Goldberg M. Occupational Exposure to Solvents and Cognitive Performance in the GAZEL Cohort: Preliminary Results. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2010;30(1):12-19.

Coeuret-Pellicer M, Descatha A, Leclerc A, Zins M. Are tall people at higher risk of low back pain surgery? A discussion on the results of a multipurpose cohort. Arthritis Care & Research (Hoboken). 2010;62(1):125-127.
doi: 10.1002/acr.20023

Descatha A, Cyr D, Imbernon E, Chastang JF, Plenet A, Bonenfant S, et al. Long-term effects of biomechanical exposure on severe knee pain in the Gazel cohort. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2011;37(1):37-44.

Fransson EI, Nyberg ST, Heikkilä K, Alfredsson L, Bacquer DD, Batty GD, et al. Comparison of alternative versions of the job demand-control scales in 17 European cohort studies: the IPD-Work consortium. BMC Public Health. 2012;12(1):1-9.
doi: 10.1186/1471-2458-12-62

Sabbath E, Glymour MM, Berr C, Singh-Manoux A, Zins M, Goldberg M, Berkman LF. Occupational solvent exposure and cognition: Does the association vary by level of education? Neurology 2012; 78:1754-1760.

Heikkilä K. Work stress, tobacco smoking and alcohol intake: a collaborative meta-analysis of individual-participant data from 15 European studies. Occupational and Environmental Medicine. 2011;68(Suppl 1):A76.
doi: 10.1136/oemed-2011-100382.246

Nyberg ST, Heikkila K, Fransson EI, Alfredsson L, De Bacquer D, Bjorner JB, et al. Job strain in relation to body mass index: pooled analysis of 160 000 adults from 13 cohort studies. Journal of Internal Medicine. 2012;272(1):65-73.
doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02482.x

Plouvier S, Leclerc A, Chastang JF, Bonenfant S, Goldberg M. Socioeconomic position and low-back pain--the role of biomechanical strains and psychosocial work factors in the GAZEL cohort. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2009;35(6):429-436.

Sabbath EL, Goldberg M, Wu Q, Descatha A. Can a single-item measure assess physical load at work? An analysis from the GAZEL cohort. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2012;54(5):598-603.
doi: 10.1097/JOM.0b013e31824af5a8

Sabbath EL, Melchior M, Goldberg M, Zins M, Berkman LF. Work and family demands: predictors of all-cause sickness absence in the GAZEL cohort. European Journal of Public Health. 2012;22(1):101-106.
doi: 10.1093/eurpub/ckr041

Descatha A, Teysseyre D, Cyr D, Imbernon E, Chastang JF, Plenet A, Bonenfant S, Zins M, Goldberg M, Roquelaure Y, Leclerc A. Long term effects of biomechanical exposure on severe shoulder pain in the Gazel cohort. Scand J Work Environ Health 2012; 38, 568-576.

Sabia S, Guéguen A, Berr C, Berkman LF, Ankri J, Goldberg M, et al. High alcohol consumption in middle aged adults is associated with poorer cognitive performance only in the low socioeconomic group. Results from the GAZEL cohort study. Addiction (Abingdon, England). 2011;106(1):93-101.
doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03106.x

Salo P, Vahtera J, Ferrie JE, Akbaraly T, Goldberg M, Zins M, et al. Trajectories of sleep complaints from early midlife to old age: longitudinal modeling study. Sleep. 2012;35(11):1559-1568.
doi: 10.5665/sleep.2210

Sjösten N, Kivimäki M, Singh-Manoux A, Ferrie JE, Goldberg M, Zins M, Pentti J, Westerlund H, Vahtera J. Change in Physical Activity and Weight in Relation to Retirement: the French Gazel Cohort Study. BMJ Open. 2012 Feb 8;2:e000522.

Sembajwe G, Wahrendorf M, Siegrist J, Sitta R, Zins M, Goldberg M, et al. Effects of job strain on fatigue: cross-sectional and prospective views of the job content questionnaire and effort--reward imbalance in the GAZEL cohort. Occupational and Environmental Medicine. 2012;69(6):377-384.
doi: 10.1136/oem.2010.063503

Sjosten N, Nabi H, Westerlund H, Singh-Manoux A, Dartigues JF, Goldberg M, et al. Influence of retirement and work stress on headache prevalence: a longitudinal modelling study from the GAZEL Cohort Study. Cephalalgia. 2011;31(6):696-705.
doi: 10.1177/0333102410394677

Vahtera J, Westerlund H, Hall M, Sjosten N, Kivimaki M, Sal OP, et al. Effect of retirement on sleep disturbances: the GAZEL prospective cohort study. Sleep. 2009;32(11):1459-1466.

Wahrendorf M, Ribet C, Zins M, Goldberg M, Siegrist J. Perceived reciprocity in social exchange and health functioning in early old age: prospective findings from the GAZEL study. Aging Ment Health. 2010;14(4):425-432.
doi: 10.1080/13607860903483102

Wahrendorf M, Sembajwe G, Zins M, Berkman L, Goldberg M, Siegrist J. Long-term effects of psychosocial work stress in midlife on health functioning after labor market exit--results from the GAZEL study. Journals of Gerontology Series B, Psychological Sciences and Social Sciences. 2012;67(4):471-480.
doi: 10.1093/geronb/gbs045

Westerlund H, Kivimäki M, Singh-Manoux A, Melchior M, Ferrie JE, Pentti J, et al. Self-rated health before and after retirement in France (GAZEL): a cohort study. The Lancet.374(9705):1889-1896.
doi: 10.1016/S0140-6736(09)61570-1

Westerlund H, Vahtera J, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Pentti J, Melchior M, et al. Effect of retirement on major chronic conditions and fatigue: French GAZEL occupational cohort study. British Medical Journal. 2010;341.
doi: 10.1136/bmj.c6149

Zins M, Gueguen A, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Leclerc A, Vahtera J, et al. Effect of retirement on alcohol consumption: longitudinal evidence from the French Gazel cohort study. PloS One. 2011;6(10):e26531.
doi: 10.1371/journal.pone.0026531

Sabbath E, Glymour M, Descatha A, Leclerc A, Zins M, Goldberg M, Berkman LF. Biomechanical and psychosocial occupational exposures: Joint predictors of post-retirement functional health in the GAZEL cohort. Advances in Life Course Research 2013;18:235-43.

Sabbath EL, Gutierrez LA, Okechukwu CA, Singh-Manoux A, Amieva H, Goldberg M, Zins M, Berr C. Time may not fully attenuate solvent-associated cognitive deficits in highly-exposed workers. Neurology 2014;82:1716–1723.

Evanoff A, Sabbath EL, Carton M, Czernichow S, Zins M, Leclerc A, Descatha A. Does Obesity Modify the Relationship between Exposure to Occupational Factors and Musculoskeletal Pain in Men? Results from the GAZEL Cohort Study. PLoS One. 2014 Oct 17;9(10):e109633.
doi: 10.1371/journal.pone.0109633. eCollection 2014.

Plouvier S, Chastang JF, Cyr D, Bonenfant S, Descatha A, Goldberg M, Leclerc A. Occupational biomechanical exposure predicts low back pain in older age among men in the Gazel Cohort. Int Arch Occup Environ Health. 2015;88:501-10.

Herquelot E, Bodin J, Petit A, Ha C, Leclerc A, Goldberg M, Zins M, Roquelaure Y, Descatha A. Incidence of Chronic and Other Knee Pain in Relation to Occupational Risk Factors in a Large Working Population. Ann Occup Hyg. 2015 Feb 23. pii: mev010. [Epub ahead of print].

La santé au travail à l'épreuve des risques émergents

Jean-Noël Jouzel (Centre de Sociologie des Organisations CNRS/Sciences Po)

De 2008 à 2012

La méconnaissance et la sous-estimation des maladies professionnelles résultent pour partie de la difficulté de l'établissement des relations de causalité entre l'exposition à des facteurs de risque, notamment chimiques, et leurs effets sur le corps des travailleurs. L'existence de temps de latence parfois très longs entre l'exposition et l'apparition des premiers symptômes, tout comme le manque de spécificité de ces maladies, qui peuvent être imputées à d'autres causes, obscurcit leur étiologie professionnelle. Toutefois, ces considérations n'expliquent pas tout, et la sous-reconnaissance des maladies professionnelles doit également être appréhendée comme le produit d'une construction sociale.

À rebours d'analyses sociologiques qui se focalisent sur les rapports de domination sociale pour expliquer la sous-reconnaissance des maladies professionnelles, l'enjeu de ce projet était de montrer comment des acteurs (chercheurs scientifiques, agents administratifs, collectifs de victimes…) qui s'efforcent de rendre visibles les liens entre santé et travail contribuent à les obscurcir, à leur corps défendant. Pour cela, elle s'est focalisée sur deux catégories de produits, les nanomatériaux et les pesticides, auxquels sont exposés des populations de travailleurs qui, pour une grande partie d'entre eux, ne sont pas socialement dominés[63]. À partir de 110 entretiens semi-directifs avec les acteurs impliqués et d'une quinzaine d'observations (ex. manifestations scientifiques, assemblées générales), ce travail met en évidence une série de dynamiques de production involontaire d'ignorance :

1. Observée dans le cas des nanomatériaux, la première de ces dynamiques est d'ordre scientifique. Ainsi, la nanotoxicologie a été progressivement dominée par des chercheurs venus de la toxicologie classique, plutôt que par des chimistes des matériaux qui souhaitaient aborder la question de la toxicité spécifique des nanomatériaux par l'étude de leurs propriétés physico-chimiques.
2. L'instrumentation des politiques destinées à prévenir les risques professionnels induits par les pesticides. En effet, seuls les effets aigus sont reconnus, comme ceux qui surviennent lors d'accidents, en cours de traitement. Ce faisant, les politiques de contrôle des pesticides produisent un effet d'ignorance en assimilant implicitement les intoxications à des conséquences d'erreurs, dont le travailleur (qui en est victime) est en grande partie responsable, faisant par-là obstacle à leur déclaration par les agriculteurs[64].
3. Enfin, les mobilisations de travailleurs « victimes » d'une exposition professionnelle aux pesticides sont fortement incitées à s'inscrire dans un cadre institutionnel contraint (ex. procédures de reconnaissance) qui limite fortement l'exploration des causalités entre santé et pesticides.

Ainsi, un des principaux résultats de ce projet incite les pouvoirs publics à multiplier les points de vue sur les enjeux de santé au travail, en finançant notamment des recherches issues d'autres disciplines que la toxicologie : l'épidémiologie, l'ergonomie, etc.

[63] Nanomatériaux : la plupart des travailleurs concernés étaient des chercheurs ou des techniciens travaillant dans des laboratoires de recherche. De même, la grande majorité des agriculteurs exposés aux pesticides sont des exploitants, dont certains à la tête de grandes exploitations rentables.

[64] Ils risquent, à tout moment, d'être renvoyés à leur responsabilité d'utilisateurs de pesticides et, donc, de pollueurs.

Publications issues de ce projet

Jouzel J-N. La dose à l'épreuve ? Les enjeux de santé environnementale liés aux nanotechnologies. Journal International de Bioéthique. 2011;22(1):145-155.

Jouzel J-N, Dedieu F. Rendre visible et laisser dans l'ombre : Savoir et ignorance dans les politiques de santé au travail Revue française de science politique. 2013;63(1): 29-49

Jouzel J-N, Prete G. De l'intoxication à l'indignation. Le long parcours d'une victime des pesticides. Terrains et Travaux : Revue de Sciences Sociales. 2013(22).

Dedieu, F. et Jouzel, J.-N. (2015), « Comment ignorer ce que l'on sait. La domestication des savoirs inconfortables sur les intoxications des agriculteurs par les pesticides », *Revue française de sociologie*, vol. 56, n°1, p. 105-133.

Dedieu, F. et Jouzel, J.-N. (2015), « Des difficultés de l'enquête médicale en milieu de travail contaminé », *Ethnologie française*, vol. 45, n° 1, p. 71-79.

Jouzel, J.-N. (2015), « De la critique à la métrique. Circulation transnationale et sélection des savoirs sur la toxicité des nanomatériaux », *in* Boudia, S. et Henry, E. (dir.), *La mondialisation des risques*, Rennes, Presses universitaires de Rennes, p. 155-168.

Eurostress, risques psychosociaux au travail

Isabelle Niedhammer (Inserm U1136)

Hélène Sultan-Taieb (Université du Québec, Montréal)

De 2009 à 2014

Initié en 2009, ce projet avait pour but essentiel d'évaluer les facteurs psychosociaux[65] au travail en Europe, dans leur variété et diversité. Il reposait sur trois enquêtes européennes de la Fondation Eurofound[66] :

- Deux sur les conditions de travail en 2005 et 2010, probablement les plus complètes sur l'évaluation des facteurs psychosociaux au travail[67] ;
- Une sur la qualité de vie en 2007 qui explore les conditions et la qualité de la vie, y compris au travail en Europe[68].

L'exposition à un ensemble de 18 facteurs psychosociaux a été mesurée, ces facteurs étant issus de modèles ou concepts existants pour certains anciens (modèles de Karasek et de Siegrist) et pour d'autres plus récents (ex. violence au travail, insécurité de l'emploi). Si

[65] Les facteurs psychosociaux sont des caractéristiques de l'entreprise ou du poste de travail qui agissent sur la manière dont les employés vivent leur travail. Ils peuvent être négatifs (ex. harcèlement, manque de considération) ou au contraire positifs (ex. autonomie au travail, reconnaissance).

[66] Fondation européenne pour l'amélioration des conditions de vie et de travail : www.eurofound.europa.eu/fr

[67] En 2005, l'enquête couvrait 31 pays et un échantillon de 29.680 personnes, avec un taux de participation de 66%. En 2010, elle couvrait 34 pays et un échantillon de 43.816 personnes, avec un taux de participation de 60%.

[68] L'enquête a porté sur 33.634 personnes de 31 pays (taux de réponse de 58%), dont 17.005 personnes en emploi.

la prévalence d'exposition aux facteurs psychosociaux est notable en Europe, des différences significatives entre pays ont toutefois été observées pour l'ensemble des 18 expositions (sauf pour le harcèlement sexuel subi par les hommes).

L'évolution de ces expositions a été évaluée en comparant les résultats aux deux dates d'enquête (2005 et 2010) pour les pays présents aux deux dates, soit 30 pays. On a observé une situation contrastée, avec des améliorations pour quelques facteurs psychosociaux et des dégradations pour d'autres. Par exemple, l'utilisation des compétences, la latitude décisionnelle et l'insécurité de l'emploi se sont dégradées, tandis que les perspectives de promotion, les efforts (pour les hommes), les violences psychologiques, le harcèlement sexuel (pour les femmes), le temps de travail prolongé (pour les hommes) et les difficultés de conciliation travail-famille se sont améliorés. De plus, l'évolution a été plus défavorable pour les professions les moins qualifiées et certains pays d'Europe.

En outre, les facteurs psychosociaux au travail se répercutent de manière importante sur divers aspects de la santé : santé perçue, absence pour raison de santé (y compris, absence de longue durée) ou encore santé mentale. Peu de différences ont été observées entre les pays, ce qui suggère que les associations entre facteurs psychosociaux au travail et santé seraient similaires.

Enfin, il apparaît que la contribution de ces facteurs psychosociaux au travail aux inégalités sociales de santé (en particulier, de santé mentale) serait notable et qu'une grande variété de facteurs serait impliquée dans la modulation de la contribution.

Si les travaux relatifs à ce projet ont permis une production de connaissances sur les facteurs psychosociaux au travail au niveau européen, ils fournissent aussi des estimations utiles pour guider les politiques de prévention en Europe. L'estimation des coûts générés par ces facteurs, quant à elle, ne fait que commencer mais pourrait être conséquente étant donné les fractions attribuables estimées.

Publications issues de ce projet

Niedhammer I, Sultan-Taieb H, Chastang JF, Vermeylen G, Parent-Thirion A. Exposure to psychosocial work factors in 31 European countries. Occupational Medicine (Oxford, England). 2012;62(3):196-202.
doi: 10.1093/occmed/kqs020

Malard L, Chastang JF, Schutte S, Parent-Thirion A, Vermeylen G, Niedhammer I. Changes in psychosocial work exposures among employees between 2005 and 2010 in 30 countries in Europe. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2013;55(10):1135-1141.

Niedhammer I, Chastang JF, Sultan-Taieb H, Vermeylen G, Parent-Thirion A. Psychosocial work factors and sickness absence in 31 countries in Europe. European Journal of Public Health. 2013;23(4):622-629.
doi: 10.1093/eurpub/cks124

Schutte S, Chastang JF, Parent-Thirion A, Vermeylen G, Niedhammer I. Social differences in self-reported health among men and women in 31 countries in Europe. Scandinavian Journal of Public Health. 2013;41(1):51-57.
doi: 10.1177/1403494812469854

Niedhammer I, Sultan-Taieb H, Chastang JF, Vermeylen G, Parent-Thirion A. Fractions of cardiovascular diseases and mental disorders attributable to psychosocial work factors in 31 countries in Europe. International Archives of Occupational and Environmental Health. 2014;87(4):403-411.
doi: 10.1007/s00420-013-0879-4

Schutte S, Chastang JF, Malard L, Parent-Thirion A, Vermeylen G, Niedhammer I. Psychosocial working conditions and psychological well-being among employees in 34 European countries. International Archives of Occupational and Environmental Health. 2014;87(8):897-907.
doi: 10.1007/s00420-014-0930-0

Schutte S, Chastang JF, Parent-Thirion A, Vermeylen G, Niedhammer I. Association between socio-demographic, psychosocial, material and occupational factors and self-reported health among workers in Europe. Journal of Public Health (Oxf). 2014;36(2):194-204.
doi: 10.1093/pubmed/fdt050

Schutte S, Chastang JF, Parent-Thirion A, Vermeylen G, Niedhammer I. Social inequalities in psychological well-being: a European comparison. Community Mental Health Journal. 2014;50(8):987-990.
doi: 10.1007/s10597-014-9725-8

Slany C, Schutte S, Chastang JF, Parent-Thirion A, Vermeylen G, Niedhammer I. Psychosocial work factors

and long sickness absence in Europe. International Journal of Occupational and Environmental Health. 2014;20(1):16-25.
doi: 10.1179/2049396713y.0000000048

Tessier P, Sultan-Taieb H, Barnay T. Worker replacement and cost-benefit analysis of life-saving health care programs, a precautionary note. Health Economics, Policy, and Law. 2014;9(2):215-229.
doi: 10.1017/s1744133113000352

Schütte S, Chastang J-F, Parent-Thirion A, Vermeylen G, Niedhammer I. Psychosocial work exposures among European employees: explanations for occupational inequalities in mental health. Journal of Public Health. 2015;37(3):373-388.
doi: 10.1093/pubmed/fdv044

Cancer broncho-pulmonaire et fumées de soudage

Isabelle Stücker (Inserm)

Mireille Matrat (CHI Créteil)

De 2011 à 2013

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la première cause de décès par cancer en France. C'est aussi le plus lié aux expositions professionnelles. En 2011, une publication à partir de l'étude Icare[69] montrait que près de 15% des cancers du poumon étaient attribuables à une exposition professionnelle à des cancérogènes pulmonaires reconnus.

Le soudage est une activité très fréquemment réalisée en milieu de travail par un grand nombre de professionnels[70]. Les études épidémiologiques, réalisées avant 2010, avaient conduit le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) à classer l'exposition aux fumées de soudage comme une activité possiblement cancérogène pour l'homme du fait de résultats discordants.

L'étude Icare[71] a été mise en place pour étudier le rôle des facteurs de risques professionnels et environnementaux dans la survenue de CBP et de cancers des voies aéro-digestives supérieures. Un questionnaire spécifique « fumées de soudage » a permis de déterminer le niveau de probabilité d'une exposition aux fumées de soudage et les caractéristiques de l'activité. Au total, 5.056 hommes (2.276 cas de cancers du poumon et 2.780 témoins) ont

[69] Guida F , Papadopoulos A, Menvielle G et al. Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. J Occup Environ Med 2011 ; 53 : 1068-77

[70] 360.000 personnes étaient concernées par cette activité en France en 2003 (enquête Sumer) : www.travail-emploi.gouv.fr

[71] Étude cas-témoins en population générale « Investigation sur les CAncers Respiratoires et l'Environnement professionnel » menée entre 2001 et 2007, mise en place dans 10 départements abritant un registre général de cancer.

été inclus dans l'étude. L'exposition à l'amiante a été prise en compte afin d'éviter tout biais de confusion.

Après prise en compte des facteurs d'ajustement[72], il résulte que le risque de survenue de CBP associé à l'exposition aux fumées de soudage est augmenté de 60% si cette exposition est limitée aux soudeurs de métier.

Illustration 27 : Activité de soudage (Source : Getty Images)

La durée d'exposition est une source d'augmentation du risque de cancer du poumon ; le risque est multiplié par 1,5 pour une activité inférieure à 10 ans mais par 2 pour une activité de plus de 10 ans chez les soudeurs de métier[73].

Parmi les deux types de soudure les plus fréquemment déclarés, l'analyse du risque, à partir de sujets ayant utilisé exclusivement un seul procédé de soudage, suggère que le soudage au chalumeau augmente le risque de CBP. Ce résultat n'a en revanche pas été retrouvé pour le soudage à l'arc. De façon très intéressante (et qui n'avait jamais été montrée auparavant), le fait que les pièces à souder soient recouvertes de peinture ou de graisse, constitue un risque accru de survenue de CBP. Le risque augmente chez les sujets qui nettoient leur pièce avec un produit chimique avant de souder, quel que soit le type de produit utilisé (ex. décapant, white-spirit, essence). Ce constat est particulièrement vrai chez les soudeurs de métier, pour lesquels il y a un risque environ trois fois plus élevé pour ceux qui nettoient les pièces par rapport à ceux qui déclarent ne pas le faire.

Publications issues de ce projet

Matrat, M., F. Guida, F. Mattei, S. Cenee, D. Cyr, J. Fevotte, M. Sanchez, G. Menvielle, L. Radoi, A. Schmaus, A. S. Woronoff, D. Luce and I. Stucker (2016). "Welding, a risk factor of lung cancer: the ICARE study." Occup Environ Med.

[72] Les facteurs d'ajustements sont l'âge, le département, le nombre total d'emplois occupés, l'index de consommation tabagique et l'index d'exposition cumulée à l'amiante.

[73] Les chiffres indiqués ont été calculés par rapport aux sujets dont l'activité de soudage est supérieure à 5% du temps de travail.

La modélisation des risques de TMS

Alexis Descatha (UVSQ-Inserm UMS 011 Unité Hospitalo-Universitaire de Santé Professionnelle)

De 2011 à 2015

En Europe, 23% des travailleurs se plaignent de troubles musculo-squelettiques (TMS). En France, ces affections représentent un coût annuel de 800 millions d'euros. À cela s'ajoutent les conséquences pour l'entreprise : l'absentéisme, la désorganisation du travail, les restrictions d'aptitude, etc. Malgré des tentatives dans certaines entreprises pour améliorer la situation, on observe une augmentation continue de la fréquence de ces pathologies, comme en témoignent les systèmes d'indemnisation des pays qui les reconnaissent (dont la France)[74].

Ces troubles sont caractérisés par leur nature multifactorielle, l'environnement professionnel étant un facteur de risque prépondérant (ex. hypersollicitation). Cependant, il existe d'autres facteurs (ex. sociaux, personnels) qui peuvent moduler le risque de survenue ainsi que le pronostic. Ces facteurs, bien documentés de manière qualitative par les sciences humaines ou médicales, sont plus difficiles à quantifier. Depuis plusieurs années, le fort développement des modèles statistiques permet des approches épidémiologiques à multi-niveaux (ex. caractéristiques individuelles et caractéristiques environnementales partagées par plusieurs individus).

L'objectif proposé ici est de développer des modèles permettant de prendre en compte plusieurs niveaux (ex. biomécaniques, organisationnels, psychosociaux), innovants dans le domaine du risque professionnel. Pour approfondir cette approche, les analyses ont été effectuées sur les TMS au niveau du coude, dans deux populations d'étude :

- une population d'actifs en région des Pays de la Loire « R3 » (réseau de surveillance épidémiologique des TMS) ;
- une population de retraités (Gazel) au moment de l'évaluation des TMS.

Illustration 28 : Risques de TMS (Source : Getty Images)

Ainsi, la comparaison de ces données a permis de tester non seulement la robustesse des modèles (basés sur des diagrammes reliant ces facteurs), mais aussi de prendre en compte les liens complexes entre facteurs sociaux et

[74] En 2010, plus de 40.000 nouveaux cas ont été indemnisés en France.

professionnels (figure 1). Il apparait que cette approche plus globale des facteurs professionnels est bénéfique pour la compréhension générale des mécanismes d'action. En effet, les facteurs intermédiaires jouent un rôle non négligeable dans les relations observées. Dans le cas des douleurs du coude, par exemple, il a été mis en évidence que l'effet du facteur organisationnel « rythme de travail imposé » est expliqué, dans 35% des cas, par des facteurs psychosociaux et biomécaniques. Selon la population étudiée, les facteurs psychosociaux qui ressortaient dans les analyses n'étaient pas les mêmes. Pour la population de « R3 », composée d'actifs, c'était la faible latitude décisionnelle qui semblait jouer un rôle significatif alors que pour les retraités de Gazel c'était la forte demande psychologique dans le poste occupé dans le passé.

Ainsi, il est tout à fait envisageable que les facteurs professionnels aient des effets différents à court terme ou à long terme, selon leur nature. Ce travail fournit une motivation supplémentaire pour le développement de méthodologies adaptées aux problèmes de multiples médiations, qui varient au cours du temps.

Publications issues de ce projet

Evanoff, A., E. L. Sabbath, M. Carton, S. Czernichow, M. Zins, A. Leclerc, and A. Descatha. 2014. "Does obesity modify the relationship between exposure to occupational factors and musculoskeletal pain in men? Results from the GAZEL cohort study." *PLoS One* 9 (10):e109633.

Evanoff, B., A. M. Dale, and A. Descatha. 2014. "A conceptual model of musculoskeletal disorders for occupational health practitioners." *Int J Occup Med Environ Health* 27 (1):145-8.

Nguyen V, Teysseyre D, Herquelot E, Cyr D, Imbernon E, Goldberg M, …, …, Descatha A. Effets à long terme des facteurs biomécaniques et psychosociaux professionnels sur les douleurs importantes de l'épaule dans la cohorte Gazel. Arch. Mal. Prof. Environ. 2013;74:499-508.

Herquelot E, Leclerc A, Roquelaure Y, Descatha A. Using Causal Models For The Calculation Of Direct And Indirect Effects: An Example From Occupational Health. J. Occup. Environ. Med. 2015;57:e62-3

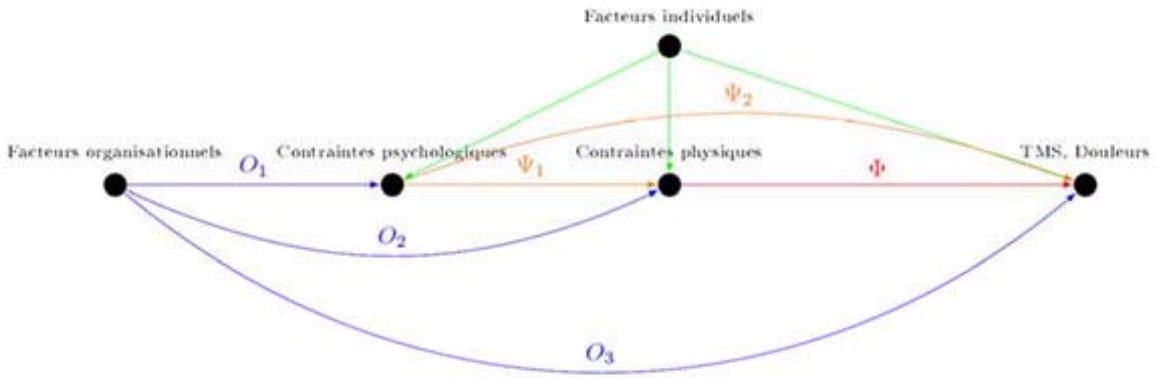


Illustration 29 : Exemple de modèle conceptuel (Source : Éléonore Herquelot/Alexis Descatha)

Syndrome du canal carpien : impact de la co-exposition à des agents neurotoxiques et à des contraintes biomécaniques

Julie Bodin et Xavier Pascal (LEEST, EA 4336, Angers)

Yves Roquelaure (LEEST, EA 4336, Angers) – Ronan Garlantezec (IRSET, Inserm U1085, Rennes) – Alexis Descatha (UMS 011, Villejuif) - Natacha Fouquet (SpFrance, LEEST EA 4336, Angers)

Depuis 2014, projet en cours (42 mois)

Le syndrome du canal carpien (SCC) traduit l'atteinte du nerf médian au poignet et perturbe la préhension et la dextérité. C'est l'une des principales causes de maladie professionnelle et sa prévention est une priorité de santé au travail. Dans un grand nombre de situations de travail, les travailleurs sont confrontés à des expositions multiples, qu'il s'agisse de l'exposition à plusieurs agents chimiques (multi-exposition chimique), à plusieurs contraintes biomécaniques (multi-exposition biomécanique) ou de la combinaison de contraintes chimiques et biomécaniques (co-exposition chimique et biomécanique).

Comme cela a été montré au cours des neuropathies diabétiques, l'exposition répétée à des agents chimiques neurotoxiques peut altérer le système nerveux central et/ou périphérique et rendre les nerfs plus sensibles aux effets des compressions mécaniques. La combinaison de contraintes chimiques neurotoxiques et biomécaniques pourrait ainsi favoriser la présence de SCC.

Peu de données sont disponibles sur les co-expositions des travailleurs à des agents chimiques neurotoxiques et à des contraintes biomécaniques. L'analyse du sur-échantillon de l'enquête Sumer[75] 2003 dans les Pays de la Loire a montré que la co-exposition se concentre sur les mêmes catégories socio-professionnelles (ouvriers et employés peu qualifiés).

L'objectif du projet est ainsi de décrire la co-exposition aux agents chimiques neurotoxiques et aux contraintes biomécaniques du poignet chez les travailleurs et d'étudier l'association entre cette co-exposition et la présence de SCC.

Les données de trois études sont utilisées :

- Enquête Sumer 2010 (données recueillies entre 2009 et 2011, 43 283 salariés avec plus d'un an d'ancienneté) ;
- Phase pilote de la cohorte Coset-MSA[76] (données recueillies en 2010 sur 5 départements auprès de la population active affiliée à la MSA, 1 957 actifs (exploitants agricoles et salariés avec plus d'an d'ancienneté) ;
- Cohorte Constances[77] (données recueillies depuis 2012, accès aux données prévu en 2017).

[75] SUrveillance Médicale des Expositions aux Risques professionnels.

[76] COhortes pour la Surveillance Epidémiologique en lien avec le Travail-MSA (Mutualité sociale agricole).

[77] CONSulTANts des CES (Centres d'examens de santé).

Illustration 30 : Lutte anti-vectorielle (Source : Getty Images)

LES QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

Par notre mode de vie, nous sommes confrontés à divers agents physico-chimiques « agresseurs» présents dans l'environnement ou dans les produits de consommation. Dans cette section, nous avons choisi d'en présenter cinq qui, durant ces dix dernières années, ont été à l'origine de préoccupations diversement exprimées et d'inquiétudes parmi la population et la communauté des chercheurs quant à leurs effets éventuels sur la santé humaine. Ils font donc l'objet de travaux de recherche spécifiques en raison de besoins en connaissances. Certains de ces travaux portent sur les expositions humaines et ses déterminants. C'est le cas par exemple des radiofréquences, des nanoparticules ou des pesticides, pour lesquels l'évaluation des expositions est confrontée à des défis métrologiques, de modélisation, etc. D'autres travaux portent sur les effets de ces agents sur l'organisme humain, comme par exemple les effets des perturbateurs endocriniens, dont les mécanismes d'action cellulaire, dans un grand nombre de cas, sont aujourd'hui mal connus en raison de problématiques telles que les fenêtres d'exposition ou des effets à très faible dose. Les nanoparticules ont, elles aussi, leurs spécificités quant à leur capacité à s'accumuler dans certains organes, et des modes d'action intimement liés à leurs caractéristiques physicochimiques, ces dernières pouvant évoluer au cours du temps. Chacun de ces cinq sujets est traité par 7 à 10% de l'ensemble des 352 projets financés par le PNR EST, avec dans la plupart des cas un soutien depuis le début du programme.

La pollution particulaire. À côté des principaux contaminants physico-chimiques de l'air ambiant notamment en milieu urbain et qui sont réglementés (particules, dioxyde d'azote, ozone, ammoniaque, etc.), d'autres préoccupations émergent sur les effets sanitaires d'autres contaminants de l'air et les expositions. Par exemple, se pose la question des composés organiques semi-volatils adsorbés sur les particules présentes dans les espaces clos. Si « *69% des Français considèrent que la qualité de l'air est bonne en France* »[78], la lutte contre la pollution de l'air figure dans le trio de tête des préoccupations environnementales, avec le réchauffement climatique et la pollution de l'eau – chacun étant conscient que « *ces risques peuvent les affecter* »[79].

Les nanoparticules. Le questionnement sur les effets sur la santé des nanomatériaux, notamment ceux utilisés intentionnellement dans des produits de consommation, a émergé au début des années 2000, avec la montée en puissance des programmes de recherches sur les nanomatériaux. Selon les données disponibles dans le registre R-Nano, la France produisait ou importait en 2015, 415.00 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire.

Les pesticides. Ces substances sont utilisées en France en quantités importantes notamment pour le traitement des cultures agricoles (environ 66.000 tonnes/an en France). Elles sont à l'origine de préoccupations pour la santé des agriculteurs, des riverains et des consommateurs. Ainsi, divers rapports d'experts ont pointé l'association entre exposition aux pesticides et certaines pathologies.

[78] Les Français et l'environnement, sondage Opinion Way, Daniel Boy pour l'ADEME, 2014.
[79] ADEME & vous, Stratégies et études, No 44, 20 avril 2015.

Les perturbateurs endocriniens. Un grand nombre de substances chimiques est soupçonné d'interagir avec le système hormonal et d'entraîner à long terme, divers effets sur la santé : fertilité et reproduction, métabolisme (par ex. obésité), effets neurotoxiques, etc. Ce sujet est fortement monté en puissance ces dix dernières années avec la poursuite d'un débat législatif au niveau européen sur les critères de catégorisation des effets perturbateurs endocriniens.

Les agents physiques. La part d'incertitude qui entoure les questions concernant les effets sanitaires des champs électromagnétiques et notamment des radiofréquences, alimente les interrogations d'une large fraction de la population. Les travaux de recherche sur ce sujet sont en progression depuis 2011, grâce à un financement spécifique.

LES QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS

Les bioaérosols de compostage

Nathalie Wéry (Inra)

Lucie Lambolez-Michel et Karine Delabre (Veolia Recherche & Innovation)

De 2010 à 2013

Le compostage constitue un environnement favorable à l'émission de bioaérosols, principalement lors des manipulations des déchets et des andains. Les dangers associés à cette émission sont liés à la présence de certaines espèces bactériennes et fongiques ou de leurs sous-produits (endotoxines, 1-3 ß-glucanes). Il n'existe pas aujourd'hui de consensus sur la zone de dispersion des bioaérosols autour des sites de compostage. Une des difficultés est l'absence de traceur spécifique de ces émissions.

Ce projet a pour objectif de valider l'utilisation d'indicateurs des bioaérosols de compostage que sont associés à des microorganismes « traceurs » (les phylotypes thermophiles NA07 et NC38[80]) pour évaluer leur dispersion dans l'atmosphère et décrire la sphère d'influence d'une plateforme de compostage.

La première phase du projet a permis de décrire la dynamique de ces indicateurs lors du compostage. Les résultats sur les matrices solides indiquent que les déchets verts en apportent beaucoup. Les concentrations dans les bioaérosols sont similaires entre les différentes étapes de manipulation d'un même andain, mais elles peuvent différer d'un site à l'autre. L'utilisation comme indicateurs des phylotypes NA07 et NC38 a été validée sur les critères de concentrations à l'émission, de généricité (présents dans l'ensemble des bioaérosols de compostage étudiés) et de spécificité (concentrations plus élevées comparativement à d'autres sources de bioaérosols). Par ailleurs, les distributions granulométriques du phylotype NA07 et de l'ensemble des bactéries aérosolisées ont été déterminées, grâce à des collectes réalisées avec un impacteur à étages. Dans les deux cas, les tailles majoritaires dans l'aérosol correspondent à celles de cellule individuelle, soit un diamètre compris entre 1 et 2,5 micromètre. Ce type de résultat, rarement décrit dans la littérature, est utile pour la modélisation de la dispersion atmosphérique des bioaérosols car il constitue un paramètre important à prendre en compte dans les modèles.

La seconde phase du projet a consisté en l'étude de la dispersion des bioaérosols émis dans des conditions de fonctionnement normales des sites[81], par des mesures en amont et sous les vents dominants à 50, 100 et 150m. Les résultats suivants ont été obtenus :

- À 150 m, la concentration en indicateurs reste supérieure à la concentration du bruit de fond dans la plupart des cas.
- Le lien entre les profils de dispersion obtenus et les conditions météorologiques a été approfondi (effet du niveau de turbulence atmosphérique).

[80] Ces phylotypes, affiliés respectivement à *Saccharopolyspora* et à la famille des *Thermoactinomycetaceæ*, ont été identifiés lors d'une étude précédente sur la diversité microbienne des bioaérosols émis pendant le retournement d'andains en phase thermophile (lorsque la décomposition provoque un échauffement des déchets) sur différents sites (projet IBC, ADEME).

[81] Un ou plusieurs types d'activités menés en parallèle (retournement d'andain, chargement et déchargement de déchets, criblage,…).

- Enfin, pour l'ensemble des émissions, des mesures de la concentration en particules et de leur granulométrie ont été réalisées et le lien entre les indicateurs et les différentes fractions particulaires étudié à l'aide d'outils statistiques.

L'ensemble des résultats ainsi obtenus permet de définir des préconisations pour évaluer, par des mesures sur site, la sphère d'influence d'une plateforme de compostage, en termes d'émission de bioaérosols.

Publications issues de ce projet

Galès A, Bru-Adan V, Godon J-J, Delabre K, Catala P, Ponthieux A, et al. Predominance of single bacterial cells in composting bioaerosols. Atmospheric Environment. 2015;107:225-232.
http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.02.035

Les composés organiques semi-volatils dans l'air des logements

Corinne Mandin (CSTB)

Barbara Le Bot (EHESP)

De 2011 à 2014

Du fait de leurs caractéristiques physico-chimiques, les composés organiques semi-volatils (COSV) peuvent être présents à la fois dans l'air[82] et dans les poussières déposées au sol des environnements intérieurs. Les jeunes enfants, de par leurs comportements (ex. marche à quatre-pattes, contacts main-sol et main-bouche fréquents), sont ainsi exposés à ces poussières par ingestion et contact cutané, en plus de leur exposition par inhalation. De plus, on soupçonne certains de ces COSV d'être des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des substances pouvant entraîner, par exemple, des effets sur le système reproducteur ou l'augmentation de l'obésité.

Dans ce contexte, il est indispensable d'évaluer les risques sanitaires associés à ces COSV et en amont les expositions de la population, d'où le projet de recherche ECOS-PM, qui visait non seulement à mesurer les concentrations en COSV dans l'air des logements (en phase particulaire), mais aussi à identifier leurs déterminants.

Sur la base de prélèvements d'air réalisés entre 2003 et 2005[83], 66 substances ont été analysées, parmi lesquelles : 17 pesticides, 11 polychlorobiphényles (PCB), 9 phtalates, 8 polybromodiphényléthers (PBDE), 13 hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Si les résultats confirment la forte présence de ces composés dans l'air des logements, tous ne sont pas systématiquement présents et les gammes des concentrations sont

[82] En phases gazeuse et particulaire.

[83] Les prélèvements ont été réalisés dans le cadre de la campagne nationale « logements » de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) et congelés pour garantir leur conservation jusqu'à l'analyse.

très variées. Tout de même, 35 des 66 COSV recherchés étaient présents dans l'air d'un logement sur deux. Les plus fortes concentrations observées concernent les HAP, les phtalates et le triclosan (biocide), toutes ces substances étant détectées dans plus de 95% des logements.

Illustration 31 : De nombreuses sources de COSV sont présentes dans les logements (Source : CSTB)

Jusqu'alors, peu d'études avaient documenté les concentrations en COSV dans l'air des logements, en proportion de celles ayant renseigné les concentrations dans les poussières déposées au sol. En ce sens, les données fournies par le projet sont tout à fait originales.

Sur la base de la classification des logements en cinq profils ou classes de pollution, il apparaît que la période de chauffe du logement est un facteur influençant la concentration en COSV en phase particulaire dans l'air. La présence de fumeurs dans le logement est un autre facteur déterminant – la fumée de tabac constituant une source importante de particules dans l'air intérieur.

Tous les résultats de ce projet s'intègrent désormais dans un projet plus global pour évaluer les risques sanitaires liés aux expositions cumulées aux COSV dans les logements en France métropolitaine, à partir des concentrations mesurées à la fois dans les poussières déposées au sol et dans l'air intérieur.

Publications issues de ce projet

Mandin C, Mercier F, Ramalho O, Lucas JP, Gilles E, Blanchard O, Bonvallot N, Glorennec P, Le Bot B. Semi-volatile organic compounds in the particulate phase in dwellings: A nationwide survey in France. *Atmospheric Environment* 2016, 136: 82-94.

Wei W, Mandin C, Blanchard O, Mercier F, Pelletier M, Le Bot B, Glorennec P, Ramalho O. Temperature dependence of the particle/gas partition coefficient: an application to predict indoor gas-phase concentrations of semi-volatile organic compounds. *Science of the Total Environment* 2016, 563-564: 506-512.

Wei W, Mandin C, Blanchard O, Mercier F, Pelletier M, Le Bot B, Glorennec P, Ramalho O. Distributions of the particle/gas and dust/gas partition coefficients for seventy-two semi-volatile organic compounds in indoor environment. *Chemosphere* 2016, 153: 212-219.

Comment mesurer le potentiel oxydant des particules ?

Jean-Jacques Sauvain (IST, Lausanne)

Michel J. Rossi (Paul Scherrer Institut, Villigen) – Lucienne Juillerat (Université de Lausanne) – Vincent Perret (STIPI, Genève)

De 2006 à 2010

Le stress oxydatif (SO), correspondant à une perturbation de l'équilibre rédox cellulaire, est un processus permettant d'expliquer partiellement les effets toxiques des particules (fines et ultrafines). Ainsi, il peut être intéressant de déterminer l'exposition aux particules non plus sur la base d'un seul déterminant (masse, surface spécifique ou différents constituants chimiques), mais plutôt en déterminant leur capacité à générer des espèces réactives oxygénées, qui sont à l'origine du SO. Une telle mesure du potentiel oxydant (PO) pourrait constituer un indicateur plus pertinent que la masse.

Illustration 32 : Photo illustrative d'un site échantillonné (Source : IST)

D'autre part, la gamme de nanoparticules manufacturées est en constante augmentation. Comme leur mécanisme d'action biologique fait également intervenir le SO, la mesure du PO via différents tests acellulaires (il s'agit de tests chimiques, sans cellules) simples pourrait permettre une première évaluation de leur dangerosité. Ainsi, les questions abordées dans ce projet étaient les suivantes :

- Quelles sont les paramètres à maîtriser pour pouvoir mesurer correctement ce PO ?
- Parmi les différents tests acellulaires pour mesurer le PO des particules, lequel pourrait être le plus intéressant ?
- Quelles sont les caractéristiques physico-chimiques des particules (fines et ultrafines) et des nanoparticules manufacturées qui induisent ce PO.

La mesure du PO devrait, dans l'idéal, pouvoir être corrélée avec des effets biologiques, être rapide, sensible, quantitatif, peu onéreux et disponible pour des analyses de routine. Des trois méthodes évaluées[84], il résulte que le test DTT est le plus intéressant [1, 2]. Son principal avantage tient en sa représentativité des effets biologiques, qui est bonne pour les particules environnementales.

Illustration 33 : Installation permettant la collecte de particules diesel fraîches dans le cadre de la mise au point des mesures de réactivité de particules prélevées sur filtre (Source : IST)

Deux cas concrets d'application de ce test DTT ont été étudiés. Dans le premier cas, il s'agissait de particules prélevées dans différents lieux de travail (avec de fortes

[84] Mesure du potentiel oxydant par réaction avec le dithiothreitol (test DTT), par réaction avec la dichlorofluoresceine (test DCFH) et par réaction avec l'ion ascorbate (test oxymétrique).

variations dépendant des conditions météorologiques ou des activités) [3]. Dans le second, on a cherché à classer en fonction de leur PO, un éventail de 27 nanoparticules manufacturées (9 carbonées et 18 métalliques) [2].

Publications issues de ce projet

[1] Sauvain JJ, Deslarzes S, Riediker M. Nanoparticle reactivity toward dithiothreitol. Nanotoxicology. 2008;2(3):121-129.
doi: 10.1080/17435390802245716

[2] Sauvain JJ, Rossi MJ, Riediker M. Comparison of three acellular tests for assessing the oxidation potential of nanomaterials. Aerosol Science and Technology. 2013;47(2):218-227.
doi : 10.1080/02786826.2012.742951

[3] J.-J. Sauvain, S. Deslarzes, F. Storti, M. Riediker (2015) Oxidative potential of particles in different occupational environments: A Pilot study, *Annals of Occupational Hygiene*, 59(7):882-894.

[4] J.-J. Sauvain, M.J. Rossi (2016) Quantitative Aspects of the Interfacial Catalytic Oxidation of Dithiothreitol by Dissolved Oxygen in the Presence of Carbon Nanoparticles, *Environmental Science and Technology*, 50(2):996-1004.

La pollution particulaire ultrafine

Jean-Marc Lo-Guidice (EA4483, Université Lille 2)

Fabrice Nesslany (Institut Pasteur, Lille) – Laurent Alleman (Écoles des Mines, Douai) – Pierre Dubot (CNRS UMR 7182, Thiais)

Depuis janvier 2015, projet en cours (36 mois)

Actuellement, les normes européennes et françaises de qualité de l'air relatives aux particules portent essentiellement sur les particules fines (PM_{10} et $PM_{2.5}$) mais en aucun cas sur les particules ultrafines ($PM_{0,1}$ ou PUF). Or, même si ces dernières sont négligeables en masse, elles représentent en nombre 80% de l'aérosol urbain et leur réactivité est potentiellement supérieure à celles des particules plus grosses.

Il reste beaucoup d'inconnues sur le comportement des PUF dans l'organisme. Comment persistent-elles dans les régions alvéolaires et interagissent-elles avec les cellules pulmonaires ? Par quels mécanismes pourraient-elles être impliquées dans le développement ou l'exacerbation d'affections respiratoires ?

Afin d'apporter de nouveaux éléments quant aux relations entre les caractéristiques physico-chimiques des PUF et leur potentielle toxicité, nous avons abordé une étude visant à mesurer et comparer l'impact sur la santé respiratoire de particules fines et ultrafines prélevées sur un même site, à proximité de la zone urbano-industrielle de Dunkerque.

Dans ce projet, la pathogénicité pulmonaire des particules est évaluée sur un modèle murin, au cours d'expositions aiguës et sub-chroniques. Les principaux objectifs de l'étude sont de :

- caractériser finement, sur le plan physico-chimique, les particules prélevées ;
- évaluer la bio-accessibilité dans les fluides bronchiques des métaux et métalloïdes qu'elles contiennent;

- analyser leur pénétration dans les cellules pulmonaires;
- évaluer leur potentiel génotoxique et leur impact sur l'épigénome;
- rechercher et identifier des voies de signalisation ou des biomarqueurs associés à la pathogénicité de ces polluants. Une attention particulière est portée aux variations d'expression des microARN car ces petits ARN non codants jouent un rôle clé dans la régulation de la majorité des processus biologiques, et de nombreux processus pathologiques.

Les biomarqueurs ainsi identifiés pourraient être ensuite évalués chez l'homme afin d'étudier leurs corrélations à des maladies respiratoires d'origine environnementale. La validation de ces biomarqueurs permettrait une meilleure surveillance des populations exposées, notamment des populations vulnérables comme celles souffrant déjà de maladies chroniques des voies respiratoires.

Neutotoxicité développementale et pollution atmosphérique

Henri Schroeder (UR AFPA, Inra UC340, Université de Lorraine, Nancy)

Christine Baly (NBO, Inra UR1197, Jouy-en-Josas) - Pascale Chavatte-Palmer (BDR, Inra, UR1198, Jouy-en-Josas) - Christophe Nemos (NGERE, Inserm U954, Université de Lorraine, Nancy)

Depuis 2014, projet en cours (36 mois)

Alors que des effets néfastes de la pollution atmosphérique au niveau respiratoire et cardiovasculaire sont désormais admis, d'autres organes cibles comme le cerveau semblent pouvoir être affectés par ce type de pollution.

Ainsi, des études épidémiologiques récentes ont mis en évidence une association entre la pollution atmosphérique et l'apparition de troubles neurocomportementaux, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Dans des zones urbaines où le niveau de pollution atmosphérique est élevé, l'autopsie de personnes décédées montre la présence de particules fines et ultrafines tant au niveau du système respiratoire que du système nerveux central. Les particules seraient alors transportées de la cavité nasale vers le cerveau, suggérant que le système olfactif puisse être une voie d'entrée privilégiée, du fait de sa position unique à l'interface entre l'air et le cerveau. Des modulations du fonctionnement du système olfactif pourraient donc constituer un indicateur précoce de troubles neurologiques plus centraux. C'est ainsi que, par exemple, une diminution de la sensibilité olfactive a été observée dès l'âge de 20-30 ans, dans des populations particulièrement exposées.

L'objectif du projet est d'étudier les répercussions de l'exposition quotidienne et répétée de lapines gestantes aux particules de fumées de moteur diesel sur le développement neurocomportemental des jeunes. Les

investigations sont menées au niveau des voies olfactives, celles-ci constituant une interface de première importance entre le liquide amniotique et le système nerveux central ainsi qu'un axe de transfert direct de nombreuses molécules vers le tissu cérébral, et au niveau des territoires cérébraux plus centraux impliqués dans la régulation des fonctions émotionnelles et cognitives.

L'originalité de ce projet est de traiter les effets indirects de la pollution atmosphérique sur les individus nés de mères exposées au cours de la gestation. L'utilisation d'un modèle animal, reproduisant au mieux les conditions d'exposition de la femme enceinte, devrait permettre d'évaluer les risques encourus au cours de cette période sensible qu'est la grossesse et participer ainsi à la définition des conduites de prévention à mettre en place.

La translocation pleurale des nanotubes de carbone

Sophie Lanone (Inserm)

Vincent Dive (CEA) – Marie-Claude Jaurand (IFR 105)

De 2011 à 2012

Les nanotubes de carbone (CNT) sont constitués d'une ou plusieurs feuilles de graphite enroulées sur elles-mêmes. Leur diamètre est de l'ordre du nanomètre et ils peuvent mesurer jusqu'à plusieurs dizaines de microns de long voire beaucoup plus. Leurs propriétés remarquables les rendent particulièrement attractifs pour de nombreuses applications, mais on se pose la question de leur potentielle toxicité, y compris à long terme ou encore de leur biodégradabilité. En effet, la similitude de forme entre les nanotubes de carbone et les fibres d'amiante fait craindre à la communauté scientifique, que ces deux types de fibres puissent avoir des effets similaires à long terme.

La biopersistance des CNT, leur capacité de se déplacer dans le corps et leur biodistribution à partir d'une administration par voie pulmonaire ne sont que très peu documentées, d'où l'objectif principal de ce projet. Il s'agissait de développer, d'une part, une méthode de visualisation des CNT *in vivo* qui soit satisfaisante et, d'autre part, de suivre les nanotubes sur le long terme (de 24h à 9 mois). Le modèle animal choisi est la souris.

Pour cela, l'équipe a développé une stratégie de synthèse des CNT permettant d'incorporer des atomes de carbone radioactifs (^{14}C) directement dans le squelette des nanotubes. Cette approche offre l'avantage d'une part de ne pas modifier la structure des nanotubes et d'autre part, d'obtenir un marquage de très grande stabilité chimique. Ces deux caractéristiques permettent d'étudier sur le long terme la bio distribution de vrais nanotubes. Il suffit pour cela de suivre la radioactivité dans les différents organes. On a observé les phénomènes suivants :

Au niveau pulmonaire : 70% de la dose initialement administrée est éliminée dès le premier jour (après administration). La dose diminue ensuite plus lentement pour atteindre, au 9ème mois, environ 15% de la valeur du premier jour.

Au niveau de la rate : la radioactivité croit à partir du 7ème jour pour atteindre, au 9ème mois, 2% de la quantité mesurée dans les poumons au jour 1. Des résultats comparables ont été obtenus dans le foie.

Dans les autres organes (cœur, reins, cerveau), dans le sang et les urines, aucune trace de radioactivité n'a pu être détectée.

Au total, les résultats obtenus permettent d'avoir une vision approfondie de la biodistribution des CNT après une administration, par voie pharyngée, à des souris et d'entraîner ainsi une meilleure maîtrise des risques sanitaires environnementaux liés à une exposition aux nanotubes de carbone.

Publications issues de ce projet

Czarny B, Georgin D, Berthon F, Plastow G, Pinault M, Patriarche G, Thuleau A, L'Hermite MM, Taran F, Dive V. ACS Nano, 2014. 8:5715-5724

Le passage de la barrière air-sang des nanotubes de carbone

Dr Frédéric Taran (CEA)

Vincent Dive et Martine Mayne-L'Hermite (CEA)

De 2011 à 2015

Au moment de la préparation de ce projet, des travaux sur la toxicité des nanotubes de carbone[85] sur des souris avaient montré que les nanotubes inhalés pouvaient traverser l'épithélium pulmonaire (soit la barrière air-sang). Mais, on ignorait quelles pourraient être les conséquences de cette capacité à migrer dans le corps humain. Se posaient alors des questions telles que : les nanotubes de carbone peuvent-ils se déplacer à partir des poumons vers d'autres organes ? Comment observer leur comportement ?

Dans la première phase du projet, un procédé de synthèse des nanotubes appelé CVD[86] a été mis au point, pour fabriquer des nanotubes dans lesquels une partie du carbone 12 qui les constitue habituellement a été remplacée par du carbone 14, qui est isotope radioactif[87]. Les nanotubes ainsi marqués deviennent radioactifs – ce qui permet de les localiser à l'aide de radio imageurs, instruments permettant de réaliser des cartes de radioactivité de fines coupes[88] d'organes congelées. Sans cette

[85] Cf. projet 2009-90 financé par le PNR EST (Sophie Lanone).

[86] En anglais : « *Chemical Vapor Deposition* ».

[87] Le carbone 14 se transforme en azote en émettant un électron qu'on peut détecter. Il a une demi-vie de 5700 ans. Il en existe très peu dans la matière (une faible quantité est générée par les rayons cosmiques). Il est surtout connu pour la méthode de datation au carbone 14 qui permet de voir en dosant le carbone 14 depuis combien de temps un matériau a été soustrait à l'influence des rayons cosmiques.

[88] Tranches de 20 microns d'épaisseur réalisées par un microtome.

méthode, il aurait été quasiment impossible de suivre ces nanotubes dans un corps entier[89].

L'étape suivante du projet a consisté à déposer ces nanotubes radiomarqués dans le poumon de souris, suivant une méthode dite d'aspiration pharyngique (elle permet un dépôt ciblé et contrôlé). Des souris ont été exposées à des doses de 20 µg et le devenir des nanotubes a été suivi au niveau des poumons et dans différents organes jusqu'à deux ans après exposition.

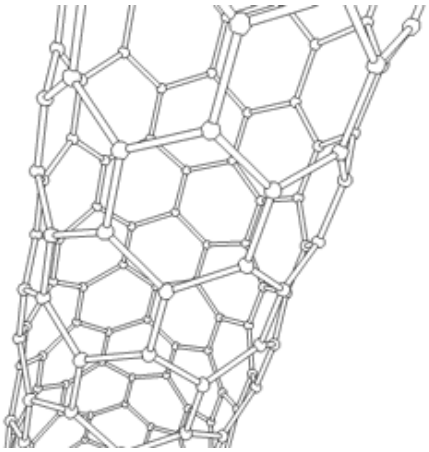


Illustration 34 : Nanotube de carbone (Source : Schwarzm)

Globalement, cette étude indique que 50% de la dose administrée est éliminée le premier jour par la voie oropharyngée et les fèces. Les autres 50% déposés dans le poumon sont éliminés partiellement et très lentement vers la même voie oropharyngée. Ainsi 5 à 30% de la dose administrée restent dans les poumons au-delà d'une année d'exposition. Le pourcentage de nanotubes éliminés semble dépendre de la taille des nanotubes[90] ; les plus petits sont les plus mobiles et les plus facilement éliminés des poumons même si une fraction (env. 5%) y persiste après 12 mois.

[89] Il y a un facteur 25 000 entre la longueur du nanotube et la taille de l'organisme, ce qui revient à chercher une aiguille dans une meule de foin de 800 mètres.

[90] Les expériences ont été répétées avec des trois lots de nanotubes de longueur et de diamètre différents.

Publications issues de ce projet

Czarny B, Georgin D, Berthon F, Plastow G, Pinault M, Patriarche G, et al. Carbon Nanotube Translocation to Distant Organs after Pulmonary Exposure: Insights from in Situ 14C-Radiolabeling and Tissue Radioimaging. ACS Nano. 2014;8(6):5715-5724.
doi: 10.1021/nn500475u

Czarny B, Georgin D, Pinault M, Dive V. Les nanotubes de carbone passent la barrière pulmonaire. Biofutur. 2104;33(358):52-53. toxicité, exposition, air, sang, poumon, persistance, nanotube carbone, marquage, barrière

La translocation des nanoparticules

Roger Marthan (Inserm U 1045)

Arnaud Courtois et Isabelle Baudrimont (Inserm U 1045) – Stéphane Mornet et Étienne Duguet (UPR 9048) – Olivier Lambert (UMR 5248) – Armelle Baeza (EAC 7059)

De 2010 à 2014

De nombreuses études ont montré que l'accumulation et la rétention des particules inhalées sont des facteurs déterminants pour le déclenchement de maladies cardiovasculaires et pulmonaires ou leur exacerbation si elles sont préexistantes. Une telle action pourrait nécessiter le passage des particules au travers des barrières physiologiques.

Il apparaît important de comprendre comment l'inhalation de particules peut affecter le poumon ou le système cardiovasculaire. L'une des questions qui se pose en particulier est celle de la manière dont l'internalisation[91] et la transcytose[92] de nanoparticules ayant des propriétés physico-chimiques et des tailles différentes s'effectuent pour les cellules majoritairement présentes dans l'arbre respiratoire[93].

Une première étape du projet a consisté en la synthèse[94] de nanoparticules de deux compositions chimiques (oxyde de silice et oxyde de titane), de charges de surface et de tailles variables (15, 50 et 100 nm), afin d'étudier comment les caractéristiques physico-chimiques pouvaient influencer la pénétration des nanoparticules dans les cellules. Puis, des essais d'internalisation et de transcytose ont été menés sur des cultures de cellules représentatives de l'épithélium respiratoire et de l'endothélium vasculaire pulmonaire[95].

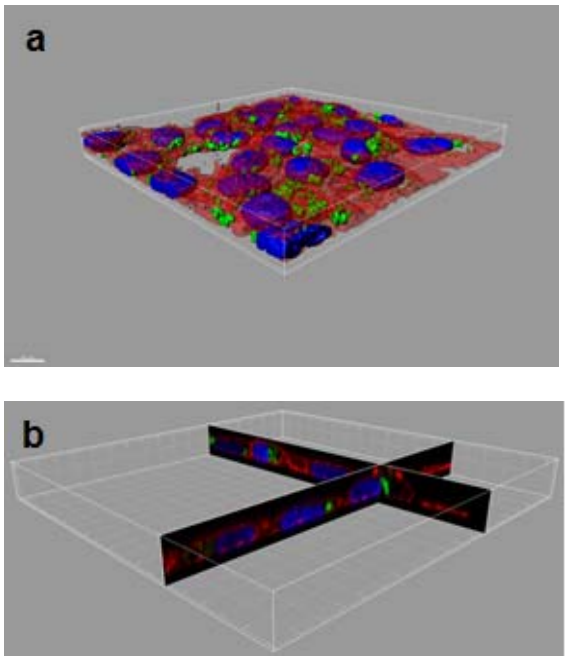


Illustration 35 : Reconstitution tridimensionnelle (a) et coupes orthogonales (b) d'une observation en microscopie confocale de cellules épithéliales NCI-H292 exposées pendant 24 h à des NPs de SiO2-FITC de 50 nm à 5 µg/cm^2

Le projet a montré que les nanoparticules sont capables de pénétrer non seulement dans les cellules épithéliales mais aussi dans les cellules vasculaires pulmonaires. Le mécanisme principalement impliqué est la pinocytose : une partie de la membrane de la cellule entoure la nanoparticule, jusqu'à que celle-ci soit totalement englobée dans une sorte de bulle, une vésicule. Cette vésicule pénètre ensuite dans la cellule. Plusieurs facteurs peuvent influencer ce phénomène. Par exemple, les nanoparticules qui présentent des charges de surface positives pénètrent plus facilement dans les cellules (par contre elles en ressortent

[91] Pénétration d'une nanoparticule présente dans une alvéole pulmonaire dans une cellule élément la paroi d'un vaisseau sanguin.

[92] Transport à travers les cellules de l'épithélium vers les vaisseaux sanguins.

[93] Épithélium respiratoire et endothélium vasculaire pulmonaire.

[94] Par voie sol-gel en milieu hydro-alcoolique en présence d'ammoniaque utilisé comme catalyseur d'hydrolyse et de condensation du précurseur de silice, le tétraéthoxysilane (TEOS).

[95] Deux modèles de cellules épithéliales respiratoires (cellules de la lignée NCI-H292 et cellules épithéliales humaines Calu 3) et un modèle de cellules endothéliales vasculaires d'origine humaine.

plus difficilement ensuite). La pénétration dépend ainsi des propriétés des nanoparticules mais également de leur environnement immédiat. Par exemple, la présence de surfactant pulmonaire[96] dans la culture de cellules étudiée gêne l'internalisation des nanoparticules.

Une fois dans les cellules, les nanoparticules sont regroupées dans des vésicules. Le projet a permis de montrer que les nanoparticules de dioxyde de titane, en plus de pouvoir pénétrer dans les cellules épithéliales respiratoires, sont capables de les traverser sans induire de cytotoxicité. Par contre, les nanoparticules de silice les plus fines peuvent endommager les cellules endothéliales.

Publications issues de ce projet

Delaval M, Boland S, Solhonne B, Nicola MA, Mornet S, Baeza-Squiban A, *et al.* Acute exposure to silica nanoparticles enhances mortality and increases lung permeability in a mouse model of Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Particle and Fibre Toxicology. 2015;12(1):1.
doi: 10.1186/s12989-014-0078-9

George I, Vranic S, Boland S, Borot MC, Marano F, Baeza-Squiban A. Translocation of SiO_2 -NPs across in vitro human bronchial epithelial monolayer. Journal of Physics: Conference Series. 2013;429(1):012022.
doi: 10.1088/1742-6596/429/1/012022

George I, Vranic S, Boland S, Courtois A, Baeza-Squiban A. Development of an in vitro model of human bronchial epithelial barrier to study nanoparticle translocation. Toxicology in Vitro. 2015;29(1):51-58.
doi:10.1016/j.tiv.2014.08.003

Le Bihan O, Decossas M, Gontier E, Gerbod-Giannone MC, Lambert O. Visualization of adherent cell monolayers by cryo-electron microscopy: A snapshot of endothelial adherens junctions. Journal of Structural Biology. 2015;192(3):470-477.
doi: 10.1016/j.jsb.2015.10.009

Poussard S, Decossas M, Le Bihan O, Mornet S, Naudin G, Lambert O. Internalization and fate of silica nanoparticles in C2C12 skeletal muscle cells: evidence of a beneficial effect on myoblast fusion. International Journal of Nanomedicine. 2015;10:1479-1492.
doi: 10.2147/IJN.S74158

Vranic S, Boggetto N, Contremoulins V, Mornet S, Reinhardt N, Marano F, *et al.* Deciphering the mechanisms of cellular uptake of engineered nanoparticles by accurate evaluation of internalization using imaging flow cytometry. Part and Fibre Toxicology. 2013;10:2.
doi: 10.1186/1743-8977-10-2

Vranic S, Garcia-Verdugo I, Darnis C, Sallenave JM, Boggetto N, Marano F, *et al.* Internalization of SiO_2 nanoparticles by alveolar macrophages and lung epithelial cells and its modulation by the lung surfactant substitute Curosurf. Environmental Science and Pollution Research International. 2013;20(5):2761-2770.
doi: 10.1007/s11356-012-1436-5

[96] Mélange de molécules secrétées par les cellules alvéolaires qui facilite la respiration.

Nanoparticules et fonction de reproduction

Joëlle Cohen-Tannoudji (Université Paris Diderot, BFA CNRS UMR 8251, Inserm U1133)

Jean-Marie Dupret (Université Paris Diderot, BFA CNRS UMR 8251) – Jorge Boczkowski (Université Paris Est Créteil, IMRB Inserm U 955) – Catherine Etchebest (Université Paris Diderot, DSIMB Inserm UMR-S 1134)

De 2012 à 2015

La question traitée dans ce projet est celle d'une possible action des nanoparticules de noir de carbone (CB NP) sur la fonction de reproduction. En effet, des travaux menés *in vitro* et *in vivo* chez la souris mâle ont suggéré que les CB NP peuvent affecter la production de spermatozoïdes et de testostérone par le testicule. On peut donc s'interroger aussi sur de possibles effets sur le système de reproduction femelle.

L'objectif principal était d'évaluer la toxicité des CB NP sur la fonction endocrine de l'hypophyse et des gonades femelles, les ovaires. Les modèles utilisés étaient des cellules ou des souris exposées par instillation intra-trachéale, simulant l'inhalation. Le projet s'est articulé autour de trois axes :

1. Analyser l'impact des CB NP sur les fonctions endocrines de la reproduction, notamment des ovaires et de l'adénohypophyse, une glande située à la base du cerveau. Au sein de cette glande, les cellules gonadotropes produisent deux hormones contrôlant les gonades: l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Cette activité est elle-même gouvernée par la GnRH[97], une neurohormone sécrétée par l'hypothalamus. Toute perturbation de ce dialogue endocrine est ainsi susceptible d'avoir de lourdes conséquences sur la capacité reproductive des individus.
2. Identifier les cibles moléculaires des CB NP afin de savoir avec quelles protéines clés elles interagissent et de quelle manière.
3. Modéliser les interactions entre les CB NP et les protéines cibles identifiées, pour comprendre les mécanismes d'action sous-jacents et obtenir des indications sur les caractéristiques des CB NP qui sont à l'origine de leur action.

En ce qui concerne l'adénohypophyse, il a été mis en évidence pour la première fois, dans les cellules gonadotropes, une perturbation de l'expression des gènes et de la sécrétion des hormones LH et FSH ainsi que de leur régulation par le GnRH. La plupart de ces effets ont été observés en présence de nanoparticules à des concentrations de l'ordre de 50 microgrammes/millilitre.

Dans les cellules endocrines de l'ovaire (qui sécrètent des hormones), une diminution de l'expression et de l'activité de l'enzyme aromatase (à l'origine de la synthèse d'œstradiol) a été observée en présence de CB NP et un des mécanismes d'action identifié.

Ces premiers résultats attirent donc l'attention sur les effets potentiels de l'exposition aux CB NP sur la reproduction chez la femelle, via une perturbation de l'activité endocrine des ovaires et de l'hypophyse. Des travaux sont en cours pour mieux comprendre les conséquences et les mécanismes d'action impliqués et évaluer, *in fine*, les risques de l'exposition aux CB NP pour la santé reproductive.

[97] Acronyme anglais pour hormone de libération des gonadotropines hypophysaires.

Immunotoxicité de nanoparticules métalliques

Thierry Rabilloud (Chimie et biologie des métaux, UMR CNRS-CEA-UGA 5249, Grenoble)

Marc Pallardy (UMR Inserm-Univ. Paris IX 996) – Marie Carrière (CEA/ DRF/INAC/SYMMES/LAN)

De 2012 à 2015

L'objectif principal de ce projet était d'évaluer l'impact des nanoparticules d'argent (Ag) et d'oxyde de zinc (ZnO), pour lesquelles il existe une exposition professionnelle, sur le fonctionnement du système immunitaire. Ces nanoparticules induisent-elles une réponse inflammatoire ou, au contraire, une efficacité réduite du système immunitaire ? Les effets observés sont-ils persistants quand l'exposition aux nanoparticules cesse ? Existe-t-il des différences entre une exposition unique à une dose élevée mais non toxique et une exposition à la même dose reçue de façon répétée (correspondant par exemple à une exposition journalière) ?

Pour que l'étude corresponde à des situations d'exposition réelle, les nanoparticules métalliques (taille 100 nm) choisies sont issues du commerce. Puis, elles sont recouvertes d'une couche de polymère et observées, dans le milieu de l'expérience, pour vérifier qu'elles restent bien sous forme nanométrique. Les cultures cellulaires (macrophages) sont alors mises en contact avec ces nanoparticules à des concentrations de l'ordre de quelques microgrammes par millilitres.

Il a été observé, par microscopie électronique, que les macrophages ont absorbé une partie des nanoparticules, souvent une par une, et les digéraient. Ils défendent ainsi l'organisme en phagocytant les intrus. Néanmoins, la question était de savoir si les nanoparticules n'affectaient pas ainsi, à long terme, ce mécanisme. Le projet a permis d'arriver aux conclusions suivantes.

- Les nanoparticules d'oxyde de zinc : l'effet observé est très faible. Ces nanoparticules se dissolvent rapidement en libérant de l'ion zinc, qui est ensuite probablement relargué dans le milieu extérieur où il pourra être éliminé ; Si les effets fonctionnels restent très faibles, le zinc produit cependant des effets toxiques sur les cellules quand la dose devient suffisante.

- Les nanoparticules d'argent : l'effet est très visible. Ces nanoparticules (à une dose de 5 microgrammes par millilitre durant un jour) inhibent le rôle protecteur des macrophages d'un facteur deux. Elles persistent dans les cellules et se dissolvent en partie. Toutefois, le macrophage récupère ses capacités en trois jours. Ces résultats suggèrent que l'argent ainsi libéré est détoxifié sous forme de complexes stables et inactifs, avant d'être relargué dans le milieu extérieur.

Globalement, les résultats suggèrent qu'il n'y pas d'effet négatif marqué et prolongé des nanoparticules d'argent (au moins celles de relativement grande taille testées) et d'oxyde de zinc sur le système immunitaire, au contraire de ce qui est observé par exemple dans le cas de l'amiante et de la silice cristalline, du moins tant que des doses toxiques pour les cellules du système immunitaire ne sont pas atteintes.

Publications issues de ce projet

Triboulet S, Aude-Garcia C, Armand L, Gerdil A, Diemer H, Proamer F, et al. Analysis of cellular responses of macrophages to zinc ions and zinc oxide nanoparticles: a combined targeted and proteomic approach. Nanoscale. 2014;6(11):6102-6114.
doi :10.1039/c4nr00319e

Veronesi G, Aude-Garcia C, Kieffer I, Gallon T, Delangle P, Herlin-Boime N, et al. Exposure-dependent Ag+ release from silver nanoparticles and its complexation in AgS2 sites in primary murine macrophages. Nanoscale. 2015;7(16):7323-7330.
doi : 10.1039/c5nr00353a

Different in vitro exposure regimens of murine primary macrophages to silver nanoparticles induce different

fates of nanoparticles and different toxicological and functional consequences.
Aude-Garcia C, Villiers F, Collin-Faure V, Pernet-Gallay K, Jouneau PH, Sorieul S, Mure G, Gerdil A, Herlin-Boime N, Carrière M, Rabilloud T.
Nanotoxicology. 2016;10(5):586-96.
doi: 10.3109/17435390.2015.1104738

A combined proteomic and targeted analysis unravels new toxic mechanisms for zinc oxide nanoparticles in macrophages.
Aude-Garcia C, Dalzon B, Ravanat JL, Collin-Faure V, Diemer H, Strub JM, Cianferani S, Van Dorsselaer A, Carrière M, Rabilloud T.
J Proteomics. 2016 Feb 16;134:174-85.
doi: 10.1016/j.jprot.2015.12.013.

L'effet des nanoparticules d'oxyde de zinc sur l'activité respiratoire centrale

Pr. Didier Morin (UMR 5287)

Laura Cardoit, Laurent Juvin, Angelo Nicolosi et Muriel Thoby-Brisson (UMR 5287) – Christèle Jaillet (Centre de recherche P. Pascal, Pessac) – Pierrick Pasquereau (IUT de Bordeaux, HSE)

De 2013 à 2015

Si les connaissances sur la toxicité (ou l'innocuité) des nanoparticules restent encore restreintes, des effets toxiques ont cependant été observés au niveau pulmonaire (fibrose), cardiaque (arythmie), vasculaire (thrombose), cutané (dermatite), rénal (insuffisance aiguë). Le système nerveux central (SNC) pourrait aussi être affecté. Par exemple, on a observé qu'après inhalation, des nanoparticules pouvaient être captées et internalisées par des terminaisons nerveuses, puis transportées le long du nerf olfactif et rejoindre ainsi le SNC. D'autre part, quelques travaux, mêmes parcellaires, ont montré que les nanoparticules pouvaient modifier l'activité des cellules nerveuses. C'est le cas des nanoparticules de carbone (fullerènes), de titane et d'or qui pourraient induire chez le rat des effets nocifs sur certains types de transmission de l'information d'un neurone à l'autre. Les nanoparticules d'oxyde de zinc (ZnO)[98] sont aussi capables de modifier les propriétés bioélectriques cellulaires au niveau d'un seul neurone, mais nul ne sait jusqu'à présent quelle(s) répercussion(s) ces modifications pourraient avoir à une échelle plus globale, celle des réseaux neuronaux et en particulier ceux qui contrôlent les centres respiratoires.

[98] L'oxyde de zinc est utilisé dans les crèmes solaires ou ajouté à différents matériaux (ex. bois ou plastiques) pour son puissant effet réflecteur vis-à-vis des ultraviolets. Il peut également être retrouvé dans certaines denrées alimentaires en raison de son utilisation dans certains emballages pour son effet antimicrobien.

Ainsi, l'objectif principal du projet était de déterminer, chez le rat, l'effet d'une exposition aiguë aux nanoparticules de ZnO sur l'activité des centres respiratoires localisés au niveau du tronc cérébral (ex. changements d'amplitude ou variations des rythmes respiratoires).

Les résultats obtenus après exposition aiguë sur tissu nerveux isolé montrent qu'en présence des nanoparticules ZnO :

- Le rythme respiratoire est initialement augmenté[99] (sur préparation entière, exposition globale ou seulement du tronc cérébral) ;
- Cet effet délétère est suivi d'un arrêt prématuré et définitif de toute activité respiratoire et ce de façon effet-dose dépendante.

Ces premiers résultats incitent à poursuivre cette recherche en santé environnementale dans le cadre notamment d'une exposition par inhalation plus réaliste. Un autre sujet est l'exposition de l'embryon, compte-tenu de l'existence d'une transmission mère-enfant des nanoparticules (*via* la barrière placentaire ou au cours de l'allaitement) chez les rongeurs.

Publications issues de ce projet

Nicolosi A, Juvin L, Jaillet-Bartholome C, Thoby-Brisson M, Morin D (2015) Effets des nanoparticules d'oxyde de zinc sur l'activité respiratoire centrale chez le rat nouveau-né. *Revue des Maladies Respiratoires* 32, A151-A152.

[99] En réponse à un accroissement d'excitabilité des neurones du complexe pré-Bötzinger.

Le devenir des nanoparticules dans l'intestin

Eric Houdeau (Inra)

Fabrice Pierre et Elisa Boutet (Inra) – Marie Carrière (CEA) – Mathieu Réfrégiers (Synchrotron Soleil)

Depuis 2013, projet en cours (39 mois)

L'additif alimentaire E171 est une poudre de dioxyde de titane (TiO_2) utilisée comme colorant blanc dans des confiseries, sauces, pâtisseries. Majoritairement composé de particules micrométriques, cet additif contient néanmoins de 15 à 47 % de nanoparticules selon l'origine commerciale. Les travaux d'Alan Weir ont montré qu'un adulte pouvait absorber au quotidien environ un milligramme de TiO_2 par kg de poids corporel *via* son alimentation, et jusqu'à 3 milligrammes chez l'enfant et l'adolescent[100]. Toutefois, une fois ingérées, le devenir des nanoparticules de TiO_2 le long de l'intestin et leur toxicité digestive sont peu étudiés. L'objectif principal du projet NanoGut était de fournir des données toxicologiques utilisables dans les processus d'évaluation du risque d'exposition aux nanoparticules de TiO_2 d'origine alimentaire.

Le premier objectif était d'identifier les différents niveaux d'absorption du TiO_2 le long de l'intestin. Deux méthodes très puissantes sont mises en œuvre pour l'observation des tissus : la micro fluorescence X à partir du rayonnement du synchrotron Soleil[101] et la

[100] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260395

[101] Le synchrotron Soleil est un anneau de 150 m de diamètre dans lequel sont accélérés des électrons, jusqu'à une vitesse proche de celle de la lumière. Ils émettent un rayonnement 10.000 fois plus intense que celui du soleil. Une partie de ce rayonnement est sous forme de rayons X. Ceux-ci excitent les atomes de titane qui réémettent des rayons X à des longueurs d'onde caractéristiques de cet élément. Faire une image de cette lumière émise permet de réaliser une carte de la distribution du titane dans les tissus de l'intestin.

détection isotopique en nanoSIMS[102]. Dans le jéjunum et l'iléon, des particules de TiO_2 sont retrouvées absorbées au travers de l'épithélium, dès 4h après une dose orale unique (10mg/kg/j). Il s'en suit une accumulation progressive d'éléments Titane après une semaine d'exposition quotidienne, d'abord dans les plaques de Peyer le long de l'intestin grêle (PP, site inducteur des réponses immunitaires), puis dans les muqueuses du côlon et enfin jusqu'au foie, témoignant d'un passage systémique.

Illustration 36 : Coupe côlon de rat (Source : Christel Cartier, Inra Toxalim)

Un second objectif a été d'identifier l'impact d'une exposition orale de quelques jours à semaines à des particules de TiO_2 sur la fonction de barrière intestinale, notamment sa composante immunitaire. Outre le risque d'inflammation, le classement par le Centre International de Recherche sur le Cancer du TiO_2 en 2B après inhalation pour les cancers pulmonaires a posé la question du risque de carcinogenèse colorectale après exposition orale chronique. Les conséquences physiopathologiques d'une exposition chronique au E171 sont en cours d'évaluation chez le rat.

[102] Le nanoSIMS (pour Secondary Ion Mass Spectrometry) est une technique de microscopie couplée à un spectromètre de masse, très sensible et à haute résolution (inférieur à 100 nm), permettant de déterminer la composition élémentaire à la surface d'un échantillon, ainsi de cartographier la distribution du titane dans les tissus.

Chlordécone et cancer de la prostate

Marc Romana (UMR 1134 Inserm)

Luc Multigner (UMR 1085 Inserm-IRSET) – Pascal Blanchet (CHU de la Guadeloupe)

De 2008 à 2011

Le chlordécone est un insecticide organochloré employé aux Antilles de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. Sa présence persistante dans les sols, les eaux de rivières et les sédiments est à l'origine de la contamination de la chaîne trophique et de nombreuses denrées alimentaires.

Cette contamination a suscité, et suscite toujours, de nombreuses interrogations concernant les conséquences qu'elle pourrait entraîner sur la santé des populations. Le chlordécone est classé comme cancérogène possible pour l'Homme (2b) par le Centre international de recherche sur le cancer; il possède, par ailleurs, des propriétés hormonales bien établies (de type œstrogénique) et, à ce titre, est considéré comme perturbateur endocrinien. Le rôle des perturbateurs endocriniens a été évoqué dans la genèse du cancer de la prostate sans, qu'à ce jour, aucune étude n'ait été conduite chez l'homme pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Le cancer de la prostate étant la pathologie tumorale hormono-dépendante la plus fréquente aux Antilles, l'objectif principal du projet était d'en estimer le risque de survenue, en lien avec l'exposition au chlordécone – celle-ci étant estimée par le dosage de la molécule dans le sang.

Le chlordécone est lentement éliminé de l'organisme et sa toxicité à long terme est modulée en grande partie par sa vitesse d'élimination corporelle, elle-même dépendante de l'activité de la chlordécone réductase (AKR1C4). Il était donc important de tenir compte de l'intervention de cette enzyme hépatique, au moment d'estimer les associations entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate.

Les résultats acquis suggèrent très fortement que l'exposition au chlordécone est associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate et que ce risque est encore plus élevé en présence de variants génétique de la chlordécone réductase associés à une diminution de l'activité enzymatique[103]. Cette étude est la première documentant un lien entre la contamination à un œstrogène environnemental et la survenue du cancer de la prostate. Ces résultats ont été confirmés en prenant en compte d'autres expositions à des polluants persistants tels que le DDE (principal métabolite du DDT) et les polychlorobiphényles ou PCBs (Emeville et coll., Environ Health Perspect, 123:317-23, 2015).

Publications issues de ce projet

Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(1):3457-3462. 10.1200/jco.2009.27.2153

Multigner L, Ndong JR, Romana M, Blanchet P. Exposition au chlordécone et risque de survenue d'un cancer de la prostate. Étude Karuprostate, Guadeloupe (France). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2011(3-4-5):40-44.

[103] Variants rs3829125 et rs17134592.

L'impact des pesticides seuls ou en mélange

Laurence Payrastre (UMR 1331)

Anne Lespine (Inra) – Anne Galinier (CNRS)

De 2010 à 2012

L'originalité du projet résidait dans l'étude de l'effet combiné de trois pesticides (chlorpyrifos, endosulfan et atrazine) comparé à celui de ces substances prises isolément. À l'époque du projet, le chlorpyrifos était encore largement utilisé dans le traitement des cultures, alors que l'endosulfan et l'atrazine étaient déjà interdits. Cependant, ces substances pouvaient encore être retrouvées, soit dans l'eau, soit sur les fruits et les légumes – ce qui suggérait que certains agriculteurs ainsi que la population générale étaient susceptibles d'être exposés à ces composés. Comment évaluer l'impact de ces pesticides seuls ou en mélange ?

L'objectif du projet était essentiellement l'identification de biomarqueurs d'une exposition alimentaire à faible dose de ces pesticides. À partir d'un protocole expérimental, testé lors d'une étude préalable financée par l'ANR[104], l'impact de ces trois pesticides à faibles doses, seuls ou en mélange a été étudié *in vivo* chez la souris. Par ailleurs, les données obtenues chez l'animal ne reflétant pas toujours ce qui passe chez l'homme, une étude a été menée *in vitro* sur des modèles cellulaires humains[105], afin de franchir une étape vers la transposition des résultats à l'homme. On a notamment recherché dans les cellules exposées aux pesticides, la présence de biomarqueurs métaboliques par une approche sans a priori la métabonomique (C. Canlet, Inra, plateforme Axiom, Toulouse) et mesuré l'expression des transporteurs membranaires (ABC) et le statut oxyréducteur et les dommages à l'ADN.

Les principaux résultats obtenus *in vivo* montrent que l'exposition au mélange de pesticides induit une empreinte métabolique plasmatique spécifique et distincte de celle obtenue après exposition aux pesticides seuls. Par ailleurs, l'effet du mélange ne semble pas déductible de l'effet des pesticides seuls, quel que soit le paramètre étudié ; ce qui laisse supposer qu'il serait important dans les procédures d'évaluation du risque de prendre en compte l'effet des mélanges.

Les études *in vitro*, sur une lignée cellulaire intestinale humaine, ont permis d'approfondir les mécanismes d'action des pesticides seuls ou en mélange à faibles doses. Elles montrent que l'atrazine peut induire des dommages à l'ADN même à très faibles doses. On note également que les modifications d'expression des transporteurs membranaires observées sur des cellules humaines ne sont pas comparables à celles observées *in vivo* chez la souris. Ce dernier résultat incite à une grande prudence quant à l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez la souris en ce qui concerne ce paramètre (transporteurs).

En conclusion, l'exploration des dommages à l'ADN ou l'approche métabolomique représentent des outils potentiels non invasifs à envisager comme marqueurs d'exposition à certains pesticides. Une étude pourrait être engagée dans le futur pour en évaluer la faisabilité chez l'homme.

Publications issues de ce projet

Canlet C, Tremblay-Franco M, Gautier R, Molina J, Metais B, Blas YEF, *et al.* Specific metabolic fingerprint of a dietary exposure to a very low dose of endosulfan. Journal of Toxicology. 2013;2013:545802.
doi : 10.1155/2013/545802

B. Métais, E. Fouche, E. Boutet-Robinet, A. Lespine and L. Gamet-Payrastre. The effects of a chronic exposure of very low doses of pesticides either alone or in combination in the human intestinal caco2 cell line. Applied Cell Biol, 3 (2) 2014

[104] Projet « *Expomatpest* » financé par l'ANR, de 2008 à 2010.

[105] Cellules Caco2 issues du tractus digestif, un tissu susceptible d'être exposés directement à ces trois pesticides.

Des pesticides dans les cheveux

Brice Appenzeller (Human Biomonitoring Research Unit, Luxembourg Institute of Health)

Pierre Marquet (CHU Limoges) – Cécile Zaros (Ined)

De 2010 à 2014

L'exposition chronique de l'Homme aux polluants présents dans son environnement se fait principalement par l'ingestion, l'inhalation et le contact cutané. Elle peut être continue ou discontinue, selon la voie d'exposition et se traduit sur le long terme, par un niveau moyen d'entrée des polluants dans l'organisme. Ces polluants, selon leurs propriétés, peuvent être plus ou moins rapidement éliminés ou s'accumuler dans certains tissus ; dès lors, comment évaluer cette exposition chronique ?

Si les polluants peuvent être recherchés dans différents milieux (air, eau, sol) ou dans l'alimentation pour la recherche des sources d'exposition, seule l'analyse de matrices biologiques prélevées directement sur les individus permet de renseigner sur l'importance du transfert de ces molécules vers l'humain. Bien que le sang et les urines soient historiquement les matrices les plus couramment employées à cet effet, un intérêt grandissant a été porté au cours des dernières années à l'analyse de cheveux pour la mise en évidence des expositions environnementales et professionnelles.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que cette matrice, initialement utilisée dans des contextes cliniques ou médico-légaux, possède un potentiel considérable pour le biomonitoring de l'exposition humaine aux polluants. En outre, l'analyse de prélèvements réalisés en population générale a pu mettre en évidence l'exposition cumulée à différents pesticides et d'une manière beaucoup plus complète et précise qu'avec les fluides biologiques. En parallèle, des expérimentations réalisées sur un modèle animal ont montré la possibilité de déterminer les niveaux moyens d'exposition des individus à partir de la concentration en polluants détectée dans les cheveux.

Publications issues de ce projet

Chata C, Hardy E, Grova N, Appenzeller BMR. 2016. Influence of pesticide physicochemical properties on the association between plasma and hair concentration. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 408: 3601-3612.

Hardy E., Duca RC, Salquebre G, Appenzeller BMR. 2015. Multi-residue analysis of organic pollutants in hair and urine for matrices comparison. *Forensic Science International*. 249: 6-19

Duca R-D, Hardy E, Salquebre G, Appenzeller BMR. 2014. Hair decontamination procedure prior to multi-class pesticide analysis. *Drug Testing and Analysis*.S1:55-66

Duca R-D, Salquebre G, Hardy E, Appenzeller BMR. 2014. Comparison of solid phase- and liquid/liquid-extraction for the purification of hair extract prior to multi-class pesticides analysis. *J Chromatogr B*. 955-956: 98-107.

Illustration 37 : Contamination de l'air par les pesticides (Source : Anses Éditions, octobre 2010)

Pesticides toxiques pour la reproduction

Odette Prat (CEA/DRF/BIAM, Marcoule)

Philippe Durand (CNRS Inra UMR 5242 & Kallistem, Lyon) – Georges Pointis (Inserm U 1065, Nice) – Marie-Roberte Guichaoua (IMBE, Aix-Marseille Université) – Philippe Bulet (CNRS UMR 5309, Grenoble & Archamps Technopole)

De 2010 à 2014

Ce projet concernait l'évaluation de la toxicité pour la reproduction, de pesticides classés prioritaires par l'Anses[106], seuls ou en mélange, sélectionnés sur la base de leur persistance dans les aliments et l'eau mais aussi de leur implication dans la contamination des populations en zone agricole par voie aérienne. Les produits sélectionnés (carbendazime, iprodione, carbofuran) représentent des grandes familles chimiques de pesticides et sont classés CMR[107], donc suspectés de poser des problèmes pour la reproduction.

Il s'agissait de comprendre les mécanismes d'action des substances étudiées sur la spermatogénèse. Pour cela, on a utilisé des cultures de tubes séminifères de rat, composés de cellules germinales (formant les spermatozoïdes) et de cellules de Sertoli (coexistant avec les cellules germinales). Ces mécanismes ont été étudiés avec des outils de biologie moléculaire à haut débit et confirmés par observation physiologique [1,2]. Ce modèle, contrairement aux modèles fœtaux existant permet :

- D'une part, de mimer le passage des toxiques du sang vers les testicules (à travers la barrière hémato-testiculaire) ;
- D'autre part, d'étudier la mise en place de la spermatogénèse au cours de la période post-natale et pubertaire, deux périodes particulièrement critiques et sensibles aux perturbateurs endocriniens.

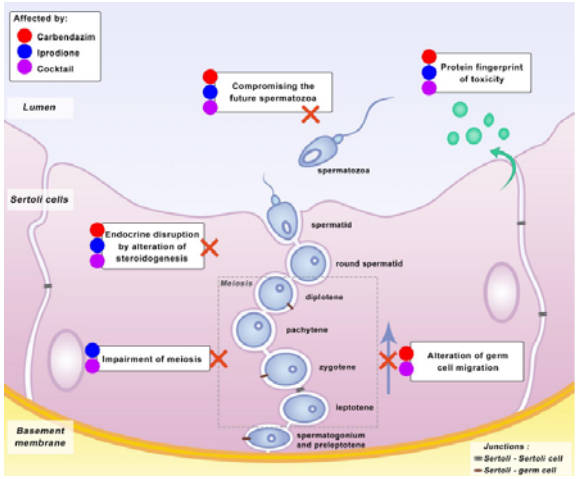


Illustration 38 : Coupe d'un tube séminifère indiquant les différents stades de la spermatogénèse et l'impact toxique des différents fongicides (Source : Odette Prat)

Cette étude a permis ainsi de déterminer les mécanismes de toxicité de ces pesticides sur la spermatogénèse et de définir des gènes et des protéines spécifiquement affectés par ces substances. On a observé que ces trois polluants agissent comme des perturbateurs endocriniens. De plus :

- Le carbendazime perturbe fortement la migration des cellules germinales à l'intérieur de l'épithélium séminifère.
- Le carbendazime et l'iprodione, seuls ou en mélange, altèrent le déroulement du cycle de la méiose, cette altération pouvant aller jusqu'à la fragmentation de l'ADN. À terme, ceci peut conduire à un arrêt de la spermatogénèse et à l'infertilité.
- Le mélange de ces deux substances est plus toxique que chacune prise séparément. On observe qu'il déclenche

[106] Anses, *Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides*, Rapport scientifique, octobre 2010.

[107] CMR signifie « Cancérigène et/ou mutagène et/ou toxique pour la reproduction ».

des effets cellulaires plus précocement et à dose faible.

Enfin, la combinaison de ce modèle de culture *ex vivo* et des technologies à haut débit peut permettre d'étudier la toxicité pour la reproduction de nombreuses substances, seules ou en mélange, de les prioriser et ainsi contribuer à réduire l'expérimentation animale. De plus certaines protéines mises en évidence au cours de cette étude pourraient s'avérer être des biomarqueurs génériques de la dysfonction testiculaire et de l'infertilité.

Publications issues de ce projet

Pisani, C. *et al.* Ex vivo assessment of testicular toxicity induced by carbendazim and iprodione, alone or in a mixture. *ALTEX* (2016). doi: 10.14573/altex.1601253 (May 8, 2016).
http://www.altex.ch/Online-first.95.html

Carette, D. *et al.* Endocrine Disrupting Effects of Noncytotoxic Doses of Carbendazim on the Pubertal Rat Seminiferous Epithelium: An Ex Vivo Study. *Applied In Vitro Toxicology* 1, 289-301,
doi: 10.1089/aivt.2015.0017

Perrard, M-H., D. Carette, A. Blondet, G. Martin, E. Christin, G. Pointis, and P. Durand. 2014. "Mechanism of the toxic effect of the cocktail Carbendazim–Iprodione on the pubertal seminiferous epithelium: An ex vivo study." *Reproductive Toxicology* 48:27.
doi: 10.1016/j.reprotox.2014.07.038

Les PBDE, des substances perturbatrices

Larissa Takser (Université de Sherbrooke, Québec)

Daniel Zalko (UMR 1089)

De 2010 à 2012

Depuis plus de 50 ans, les polybromodiphényléthers (PBDE) sont utilisés comme retardateurs de flamme. Dans les produits de consommation (ex. boitiers d'appareils électriques, câbles, ordinateurs), ils peuvent représenter jusqu'à 30% de la masse totale de ces produits. Or, diverses études scientifiques ont détecté en 2007 des PBDE à l'état de traces dans des tissus humains (ex. graisse, sang). C'est d'autant plus préoccupant que l'exposition périnatale à ces substances a aussi été attestée, en France.

Bien que certains PBDE[108] (le penta-BDE et l'octa-BDE) soient bannis en Europe depuis 2008, ils peuvent rester présents dans l'environnement, car ils ne se dégradent que très lentement. D'autre part, il a été démontré que c'est dans les glandes surrénales que leurs concentrations[109] sont les plus élevées, chez la rate gestante ; on en trouve également dans les ovaires et le foie, à concentration plus basse.

L'objectif de ce projet était de déterminer si une exposition (même à faible dose) au BDE-47, l'un des constituants du penta-BDE, durant la vie *in utero* et la lactation était susceptible d'entraîner des altérations morphologiques et fonctionnelles des glandes surrénales, chez le rat en développement ; le but ultime était d'extrapoler les résultats sur la population infantile. Cette étude a été la première à

[108] Les PBDE forment une famille de 209 substances chimiques bromées différentes, dont les concentrations varient selon les milieux. Les penta-BDE et octa-BDE figurent parmi ces substances, dont le poids moléculaire est le plus faible, incluant du BDE-47.

[109] BDE-47, 209 et leurs métabolites.

considérer la glande surrénale comme une cible pour les PBDE. Ce n'est pas une question anodine ; en effet, la glande surrénale joue un rôle clé dans le développement harmonieux de l'enfant (ex. développement cérébral, réponse au stress, régulation du métabolisme des glucides).

Les résultats obtenus *in vivo* confirment que la biodisponibilité du BDE-47 est très importante. D'autre part, on a montré que, si l'exposition périnatale aux deux faibles doses utilisées dans les travaux (2, 200 µg/kg) ne produit pas une toxicité générale, elle diminue par contre les niveaux circulants de corticostérone des rates mères gestantes et de leurs bébés. De plus, ces mêmes ratons exposés *in utero* et pendant la lactation vont développer un comportement d'hyperactivité et/ou d'anxiété. Tous les résultats concordent et apportent au dossier toxicologique des PBDE des informations sur leur mécanisme d'action et de perturbation endocrine ciblant la glande surrénale, qu'il convient désormais de prendre en considération pour la gestion du risque.

Publications issues de ce projet

Marteau C, Chevolleau S, Jouanin I, Perdu E, De Sousa G, Rahmani R, et al. Development of a liquid chromatography/atmospheric pressure photo-ionization high-resolution mass spectrometry analytical method for the simultaneous determination of polybrominated diphenyl ethers and their metabolites: application to BDE-47 metabolism in human hepatocytes. Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2012;26(6):599-610.
doi : 10.1002/rcm.6136

Epigenetic effects of low perinatal doses of flame retardant BDE-47 on mitochondrial and nuclear genes in rat offspring. Byun HM, Benachour N, Zalko D, Frisardi MC, Colicino E, Takser L, Baccarelli AA. Toxicology. 2015 Feb 3;328:152-9.
doi: 10.1016/j.tox.2014.12.019. Epub 2014 Dec 19.

Les mécanismes d'action du Bisphénol A

Sakina Mhaouty-Kodja (CNRS UMR 8246, Inserm U1130, Université Pierre et Marie Curie)

Marika Nosten-Bertrand (UPMC)

De 2010 à 2013

Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique de synthèse, utilisée dans la fabrication de polycarbonates et de résines. Sa production mondiale était en 2003 de 2,2 millions de tonnes, avec une estimation de croissance de la demande de l'ordre de 6 à 10% par an. Les ¾ de cette production massive sont destinés à la fabrication de contenants alimentaires (ex. boîtes de conserve, canettes, biberons).

L'exposition au BPA se fait essentiellement par la consommation de nourriture contaminée au contact de polycarbonates et de résines. Elle concerne, dans les pays industrialisés, la majeure partie de la population ; cette substance a été détectée dans 95% des échantillons d'urine analysés et retrouvée dans le liquide amniotique, le plasma fœtal et maternel, le placenta et le lait maternel.

Cette ubiquité suggère que le BPA peut affecter la santé humaine. On pense notamment, aux fonctions de reproduction femelle et mâle, le BPA ayant été décrit comme un composé œstrogénique ou anti-androgénique. Or, chez le mâle, la testostérone, *via* l'activation des récepteurs des androgènes et des œstrogènes, joue un rôle critique dans l'organisation et l'activation des fonctions centrales. Pendant la période périnatale, elle organise et masculinise les circuits neuraux, renforçant les comportements typiques des mâles. À l'âge adulte, elle est impliquée dans le maintien des comportements masculins et la régulation des fonctions émotionnelles et cognitives.

Si plusieurs études ont été consacrées aux effets de l'exposition périnatale au BPA sur le

cerveau, on connaît encore mal les mécanismes moléculaires qui les sous-tendent. Cela est dû à la complexité et à la multiplicité des voies de signalisation que cette substance pourrait altérer et à l'absence de modèles génétiques appropriés. À partir de modèles murins[110], ce projet a permis de caractériser les effets de faibles doses de BPA sur le système nerveux central, en ciblant les comportements mâles, émotionnels et cognitifs et en distinguant l'exposition périnatale de l'exposition adulte. Puis, pour comprendre les mécanismes d'action du BPA, on a travaillé sur trois lignées de souris pour lesquelles les récepteurs des hormones sexuelles ont été invalidés[111]. La comparaison des résultats semble privilégier la piste d'un effet anti-androgène du BPA dans le circuit neural sous-tendant l'expression du comportement sexuel mâle[112].

Publications issues de ce projet

Marie-Luce C, Raskin K, Bolborea M, Monin M, Picot M, Mhaouty-Kodja S. Effects of neural androgen receptor disruption on aggressive behavior, arginine vasopressin and galanin systems in the bed nucleus of stria terminalis and lateral septum. General and Comparative Endocrinology. 2013;188:218-225.
doi: 10.1016/j.ygcen.2013.03.031

Naulé L, Picot M, Martini M, Parmentier C, Hardin-Pouzet H, Keller M, *et al.* Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice. Journal of Endocrinology. 2014;220(3):375-388.
doi: 10.1530/joe-13-0607

Picot M, Naule L, Marie-Luce C, Martini M, Raskin K, Grange-Messent V, *et al.* Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol a in male mice. Endocrinology. 2014;155(2):502-512.
doi: 10.1210/en.2013-1639

Raskin K, Marie-Luce C, Picot M, Bernard V, Mailly P, Hardin-Pouzet H, *et al.* Characterization of the spinal nucleus of the bulbocavernosus neuromuscular system in male mice lacking androgen receptor in the nervous system. Endocrinology. 2012;153(7):3376-3385.
doi: 10.1210/en.2012-1001

[110] Souris C57BL6.

[111] Lignées invalidées pour l'AR (récepteur des androgènes), l'ERβ et l'ERα (récepteurs des œstrogènes).

[112] La voie de signalisation ERα étant fortement impliquée pendant la période périnatale.

Les effets du BPA sur le testicule

Virginie Rouiller-Fabre (Inserm U967 – CEA – Université Paris Diderot)

René Habert (Inserm U967 – CEA – Université Paris Diderot) – Bernard Jegou (IRSET, Inserm U1085) – René Frydman (AP-HP, Clamart)

De 2010 à 2015

Les anomalies de la fonction de reproduction masculine sont regroupées sous le terme de syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS). Ce syndrome serait principalement dû aux effets délétères de certains polluants pendant la vie fœtale, période critique de mise en place des fonctions testiculaires. Parmi les facteurs environnementaux susceptibles d'agir sur le développement de l'appareil reproducteur, figurent les plastifiants, en particulier, le Bisphénol A (BPA).

Grâce à un modèle de culture organotypique de testicules fœtaux humains, les effets du BPA ont été étudiés sur les deux fonctions testiculaires : la gamétogenèse[113] et la stéroïdogenèse[114]. Le matériel humain étant rare et précieux, une analyse expérimentale a été développée en parallèle, sur le testicule fœtal de rat et de souris en utilisant le même modèle de culture organotypique afin de déterminer si ces modèles animaux sont pertinents et suffisamment proches du modèle humain pour qu'ils puissent être utilisés pour comprendre les mécanismes d'action du BPA sur le développement testiculaire.

Dans ce projet, il a été montré pour la première fois que le BPA diminue la sécrétion de testostérone par le testicule humain à la fois au stade fœtal et adulte.

- Chez l'homme, au cours de la période fœtale, la sécrétion de testostérone est diminuée par le BPA, de façon significative dès 10^{-8}M (dose considérée comme une dose environnementale). Cet effet est observé dans les conditions basales et disparait en présence de gonadotrophine.
- L'exposition au BPA d'explants de testicules humains adultes se traduit par une inhibition significative de la production de testostérone pour 10^{-5}M de BPA après 24h et 48h d'exposition. Cette diminution est dépendante de la dose[115] ; en effet, plus la dose de BPA est forte, plus la diminution de testostérone est importante.

Ce projet a également montré qu'il était hasardeux d'extrapoler les effets d'une espèce à l'autre. Ainsi, chez la souris, les résultats sont différents de ceux obtenus chez le rat ou l'humain, seule la dose la plus élevée réduit la production de testostérone. De même, chez le rat, les effets du BPA diffèrent selon les souches utilisées (ex. Wistar, Sprague-Dawley).

Par ailleurs, les résultats montrent que le niveau d'expression des gènes impliqués dans les processus de masculinisation est diminué de façon significative après traitement au BPA à la dose de 10^{-8}M pour le testicule fœtal humain[116] alors qu'aucun effet n'est observé, à la même concentration, chez la souris.

L'ensemble de ces résultats constitue la première preuve expérimentale de l'effet délétère du BPA sur le testicule humain à la fois chez le fœtus et l'adulte. Il montre également l'importance de préciser le choix des conditions expérimentales et des modèles utilisés, puisque même au sein d'une même espèce, il convient d'être prudent.

[113] Mise en place des cellules germinales.

[114] Production des hormones stéroïdes.

[115] Entre 10^{-9}M et 10^{-5}M.

[116] À court terme, cette diminution peut notamment entraîner des défauts de masculinisation des organes génitaux internes et externes.

Publications issues de ce projet

Ben Maamar M, Lesne L, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Lassurguere J, Lavoue V, *et al.* An investigation of the endocrine-disruptive effects of bisphenol a in human and rat fetal testes. PloS One. 2015;10(2):e0117226.
doi: 10.1371/journal.pone.0117226

Eladak S, Grisin T, Moison D, Guerquin M-J, N'Tumba-Byn T, Pozzi-Gaudin S, *et al.* A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. Fertility and Sterility. 2015;103(1):11-21.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.005

Habert R, Muczynski V, Grisin T, Moison D, Messiaen S, Frydman R, *et al.* Concerns about the widespread use of rodent models for human risk assessments of endocrine disruptors. Reproduction. 2014;147(4):R119-R129.
doi: 10.1530/rep-13-0497

Rouiller-Fabre V, Habert R, Livera G. Effects of endocrine disruptors on the human fetal testis. Annales d'Endocrinologie. 2014;75(2):54-57.
doi : 10.1016/j.ando.2014.03.010

Albert O, Jegou B. A critical assessment of the endocrine susceptibility of the human testis to phthalates from fetal life to adulthood. Human Reproduction Update. 2014;20(2):231-249.
doi : 10.1093/humupd/dmt050

N'Tumba-Byn T, Moison D, Lacroix M, Lecureuil C, Lesage L, Prud'homme SM, *et al.* Differential effects of bisphenol A and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function. PLoS One. 2012;7(12):e51579.
doi : 10.1371/journal.pone.0051579

Composés organochlorés et cancer du sein

Pascal Guénel (Inserm, CESP UMR S1018)

De 2011 à 2014

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec plus de 50.000 nouveaux cas chaque année en France[117]. Les facteurs de risque reconnus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive[118], ne permettent d'expliquer qu'une minorité de cancers du sein. Parmi les facteurs de risque suspectés figure l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Or, peu d'études ont été réalisées, notamment en France, du fait du coût élevé des dosages de certaines de ces substances.

Dans ce contexte, l'étude CECILE a fourni une base de données épidémiologiques d'intérêt. Initiée en 2008, c'est une large étude cas-témoins en population générale, qui a permis d'évaluer les expositions professionnelles et environnementales de chacune des participantes[119]. En plus des informations recueillies, des banques de sérum et d'ADN ont été constituées pour 1080 cas de cancer du sein et 1055 témoins.

Jusqu'à présent, le rôle de l'exposition à des composés chimiques présents dans l'environnement ou en milieu professionnel dans l'apparition de cancers du sein a été très peu étudié. Toutefois, plusieurs études se sont intéressées à l'effet possible des polychlorobiphényles (PCB) et des pesticides

[117] InVS, *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*.

[118] Ex. âge précoce aux premières règles, âge tardif à la première grossesse, poids élevé après la ménopause…

[119] L'étude CECILE, financée en 2008, recouvre tous les nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués entre 2005 et 2007 chez les femmes âgées de 25 à 75 ans au moment du diagnostic et résidant dans les deux départements Côte d'Or et Ille-et-Vilaine. Au total, 1.232 cas incidents de cancer du sein et 1.317 témoins ont été inclus.

organochlorés. Une association entre exposition et survenue d'un cancer n'a pas été confirmée, mais le rôle des expositions survenant à certaines périodes clés de la vie (ex. périnatalité, puberté, grossesse) et les interactions avec des facteurs de susceptibilité génétique restent très largement inexplorés.

Le projet financé en 2011 se focalise sur le rôle d'autres composés plus rarement étudiés incluant des dioxines et furanes, qui sont aussi des composés organochlorés persistants. L'objectif était de mesurer, dans le sérum sanguin, les concentrations de ces composés, chez 150 cas de cancer du sein et 150 femmes témoins, et d'étudier l'association entre ces concentrations et le risque de cancer. Les résultats ne montrent pas d'association entre les niveaux de dioxines et de furanes et le risque de cancer du sein, du fait des petits effectifs, mais cette étude contribue à la connaissance des taux sanguins de dioxines, furanes et « PCB-dioxin-like » chez les femmes en France. Une analyse des interactions avec certains facteurs de susceptibilité génétique est en cours. Au fur et à mesure que le coût des dosages sanguins de ces composés se réduit, elles pourront être complétées par d'autres données et permettre d'approfondir l'étude des interactions gène-environnement ou de construire des modèles permettant d'évaluer les expositions à différents âges de la vie.

Publications issues de ce projet

Bachelet D, Truong T, Verner MA, Arveux P, Kerbrat P, Charlier C, Guihenneuc-Jouyaux C, Guenel P: Determinants of serum concentrations of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls among French women in the CECILE study. Environmental Research 2011, 111(6):861-870.

Le potentiel génotoxique des AHA chez l'homme

Sophie Langouët (UMR Inserm 1085, IRSET, Rennes)

Valérie Fessard (Anses, Fougères) – Robert Turesky (University of Minnesota, Cancer center, Minneapolis)

De 2011 à 2013

Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) sont une famille de substances qui se forment lors de la cuisson de viande et de poisson. Elles sont également présentes dans la fumée de cigarette ou dans les gaz d'échappement. Elles sont classées par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) comme cancérogènes possibles pour l'homme, voire cancérogènes probables pour certaines.

Comme de nombreux produits chimiques, les AHA ne sont cancérogènes qu'après biotransformation, notamment au niveau du foie, organe qui possède le système enzymatique le plus performant pour dégrader les substances toxiques. Si les effets génotoxiques sont bien établis chez l'animal, la question se pose de leur extrapolation à l'homme. En effet, la manière dont les AHA sont prises en charge par le foie peut être très différente entre l'homme et l'animal. À ce jour, seule l'activation métabolique hépatique de deux principales AHA (le PhIP[120] et le MelQx[121]) a été décrite chez l'homme et aucune information n'existe sur la biotransformation de la vingtaine d'AHA identifiées.

Le projet présenté visait à évaluer chez l'homme le potentiel toxique et cancérogène des quatre principales AHA présentes dans

[120] Pour 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine.

[121] Pour 2-amino-3,8-dimethylimidazo-[4,5-f]quinoxaline.

l'environnement : PhIP, MelQx, IQ[122] et AαC[123]. Les effets de ces AHA ont été observés sur trois modèles cellulaires humains les plus pertinents (foie, lymphocytes, intestin). Une forte variabilité de susceptibilité entre les individus et la compréhension des mécanismes d'action ont été mis en évidence.

Illustration 39 : Les amines hétérocycliques (AHA)

Les travaux se sont concentrés particulièrement sur AαC, molécule qui forme un nombre important d'adduits à l'ADN dans le foie et les lymphocytes humains. Les mécanismes de transformation de cette AHA ont aussi pu être déterminés dans les cellules du foie. Ces cellules transforment ces composés toxiques en leur greffant un composé "glucuronide", dans le but d'en améliorer la solubilité, en vue d'une élimination par les urines. C'est une famille d'enzymes, les UGT[124], qui effectue cette étape. Dans le cas des AαC, il se forme un glucuronide particulier qui a une forte affinité pour l'ADN et forme des adduits à l'ADN. Cette AHA paraît être liée à la survenue de certains cancers chez les fumeurs. Ces travaux montrent la nécessité de reconsidérer la classification de la génotoxicité des AHA chez l'homme.

Publications issues de ce projet

Nauwelaers G., Bessette E., Gu D., Tang, Y., Rageul, J, Fessard, V., Yuan, JM, Yu M., Turesky R. and Langouët S. DNA Adduct Formation of 4-Aminobiphenyl and Heterocyclic Aromatic Amines in Human Hepatocytes. Chem Res Toxicol, 2011, 24, 913-925.

Gu D, Turesky RJ, Tao Y, Langouet SA, Nauwelaers GC, Yuan JM, et al. DNA adducts of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 4-aminobiphenyl are infrequently detected in human mammary tissue by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Carcinogenesis. 2012;33(1):124-130.
doi: 10.1093/carcin/bgr252

Nauwelaers G, Bellamri M, Fessard V, Turesky RJ, Langouet S. DNA adducts of the tobacco carcinogens 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole and 4-aminobiphenyl are formed at environmental exposure levels and persist in human hepatocytes. Chemical Research in Toxicology. 2013;26(9):1367-1377.
doi: 10.1021/tx4002226

Tang Y, LeMaster DM, Nauwelaers G, Gu D, Langouet S, Turesky RJ. UDP-glucuronosyltransferase-mediated metabolic activation of the tobacco carcinogen 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole. Journal of Biological Chemistry. 2012;287(18):14960-14972.
doi : 10.1074/jbc.M111.320093

[122] Pour 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline.

[123] Pour 2-amino-9H-pyrido (2,3-b)indole Amino- α-carboline.

[124] Famille multigénique des UDP-glucuronosyltransférases.

Exposition aux perturbateurs endocriniens et descendance

Jacques Auger (APHP et CNRS UMR 8104/Inserm U1016, Institut Cochin, Paris)

Déborah Bourchis (CNRS UMR 3215/Inserm U934, Institut Curie, Paris)

Depuis 2013, projet en cours (36 mois)

Au cours des années récentes, diverses études ont suggéré que les expositions aux nombreux composés chimiques de notre environnement ayant la propriété de perturber le système endocrinien (PE) pourraient induire des pathologies diverses dans la descendance des individus exposés. Cependant, ces études ont été réalisées principalement avec des modèles expérimentaux, chez le rongeur, avec une exposition à un PE seul, à dose élevée et limitée à la période prénatale, soit une modalité différente de l'exposition humaine multiple, chronique, à faibles doses. Chez l'homme, dans le cas particulier et dramatique des individus ayant été exposés *in utero* au Distilbène, un œstrogène de synthèse, des effets indésirables dans la descendance ont été suspectés. Par contre, il n'existe aucune donnée sur le possible impact dans la descendance d'une exposition environnementale aux PE.

Le programme présent fait suite à des travaux de notre équipe ayant montré des effets délétères dans plusieurs organes et tissus de la génération non exposée issue de rats mâles exposés de la conception à l'âge adulte à plusieurs PE, seuls ou associés à des doses pertinentes par rapport aux expositions humaines. L'hypothèse de travail du présent programme est que les spermatozoïdes des mâles exposés sont le "vecteur" des anomalies observées en seconde génération, l'état des connaissances actuelles suggérant que les effets observés pourraient résulter d'une dérégulation épigénétique - l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis - des cellules reproductrices ou gamètes. Des spermatozoïdes des animaux adultes exposés puis croisés (à des femelles non exposées) et de leur descendance adulte ont été conservés pour ce nouveau programme.

Celui-ci a pour but d'étudier principalement :

- Le capital en petits ARN et les profils de méthylation génomique des spermatozoïdes des rats exposés (F1) et de leur descendance (F2)[125].
- L'impact des expositions sur les niveaux d'expression des gènes testiculaires chez les rats exposés et leur descendance.

Parmi environ 200 micro-ARN présents au niveau des spermatozoïdes, des modifications significatives de l'expression ont été trouvées pour 14% d'entre eux comparant rats exposés et rats témoins. Des anomalies de méthylation de l'ADN des spermatozoïdes des rats exposés ont été identifiées sur une vingtaine de régions, dans le sens de gains ou de pertes, certaines étant communes aux différents groupes exposés et d'autres spécifiques à chacun. Il semble que les expositions conduisent soit à une plus grande variabilité soit à une plus grande stabilité intra- et interindividuelle de la méthylation du génome des spermatozoïdes des animaux exposés. Les premiers résultats de l'analyse de l'expression des gènes testiculaires dans la seconde génération non exposée (directement) révèlent des modifications significatives de l'expression de nombreux gènes cruciaux pour le fonctionnement testiculaire, aux différentes périodes du développement (néonatal, pré et post-pubertaire) et jusqu'à l'âge adulte, avec dans plusieurs conditions d'exposition, un plus grand nombre de gènes modifiés en F2 non directement exposée qu'en F1.

Nous recherchons actuellement si ces biomarqueurs d'exposition sont transmis de manière autonome à la génération suivante, par analyse des spermatozoïdes des rats de F2 non exposés issus de pères exposés (F1).

[125] Méthodes résolutives de séquençage haut débit.

La gêne acoustique dans les bureaux ouverts

Etienne Parizet (LVA-INSA, Lyon)

Patrick Chevret, Jacques Chatillon et Séverine Brunet (INRS)

De 2011 à 2014

Reconnue comme cause de maladies professionnelles[126] depuis 1963, la nuisance sonore est évaluée sur les lieux de travail au moyen d'indicateurs normalisés et/ou réglementaires. Certains secteurs d'activité industrielle sont réputés comme bruyants (ex. bâtiments et travaux publics). Mais, depuis quelques années, les personnels du tertiaire qui travaillent dans des bureaux ouverts[127], se disent aussi gênés par le bruit sans que les indicateurs d'exposition actuels (valeurs seuils et valeurs limites fixées par la réglementation[128]) puissent traduire cet effet de manière objective.

Composé principalement de conversations, le bruit ambiant dans un bureau ouvert est généralement inférieur aux valeurs réglementaires. Et pourtant, des sons non désirés (même de faible intensité) peuvent créer de la gêne[129] comme l'interférence avec une conversation ou la déconcentration que cause une sonnerie de téléphone. L'objectif général du projet de recherche était donc de proposer des indicateurs d'exposition sonore adaptés à ce cas très particulier. La méthode combinait une enquête dans les bureaux, des expériences en laboratoire et le développement d'un indicateur utilisant le bruit enregistré au poste de travail.

Tout d'abord, un questionnaire permettant d'interroger les salariés sur leur environnement de travail a été mis au point à partir de quelques entretiens ouverts et d'une revue de la littérature. Il a été soumis aux salariés de sept entreprises et les réponses obtenues soulignent que l'environnement sonore est majoritairement considéré de niveau élevé et gênant. L'insatisfaction est donc réelle. Plus précisément, les répondants décrivent bien un effet spécifique des conversations intelligibles, décrites comme les sources les plus gênantes.

Ce questionnaire est désormais intégré au projet de norme NF S31-199, qui complète la norme S31-080 « Acoustique – Bureaux et espaces associés – Niveaux et critères de performances acoustiques par type d'espace ».

Par ailleurs, deux expériences ont été menées en laboratoire. La première a confirmé l'effet spécifique d'un bruit de parole intelligible sur une tâche de mémorisation. La deuxième a montré que, curieusement, la compréhension des auditeurs était semblable, quelles que soient les fluctuations du bruit de fond. Il est vraisemblable que la durée relativement brève de l'exposition (10 minutes) soit une raison de cette non-discrimination – les auditeurs parvenant malgré tout à mobiliser leurs ressources cognitives.

Enfin, les perspectives du projet consistent à imaginer des expériences en laboratoire utilisant des durées d'exposition beaucoup plus réalistes, ce qui pourrait permettre de construire un indicateur d'exposition sonore adapté au cas particulier des bureaux ouverts.

Publications issues de ce projet

Pierrette M, Parizet E, Chevret P. Perception and evaluation of noise sources in open plan office. The Journal of the Acoustical Society of America. 2013;133(5):3552-3552.
http://dx.doi.org/10.1121/1.4806451

Pierrette M, Parizet E, Chevret P, Chatillon J. Noise effect on comfort in open-space offices: development of an assessment questionnaire. Ergonomics.2015;58(1):96-106.
doi: 10.1080/00140139.2014.961972

L. Brocolini, E. Parizet, P. Chevret. Effect of masking noise on cognitive performance and annoyance in open-plan offices. Applied Acoustics 114, 44-55 (2016).

[126] Tableau No 42 des maladies professionnelles relatif à l'atteinte auditive provoquée par des bruits lésionnels.
[127] Parfois appelés bureaux paysagers ou par leur terme anglais « *open-space* ».
[128] Décret No 2006-892 du 19 juillet 2006.
[129] Anc. fr. *gehine*, « torture ».

Réponses cellulaires aux expositions millimétriques

Yves Le Dréan (IRSET U1085, Université Rennes 1)

Ronan Sauleau (IETR, UMR CNRS 6164, Université Rennes 1)

De 2011 à 2012

L'introduction de systèmes sans fil dans la bande de fréquences des 60 GHz, c'est-à-dire dans la gamme des ondes millimétriques (OMM), devrait gagner les foyers et les milieux professionnels d'ici 2020. On ne peut pas écarter la possibilité que ces nouveaux rayonnements puissent avoir des effets biologiques, car les OMM sont utilisées en thérapie, ce qui suggère que des effets sur l'organisme sont possibles. D'où la nécessité d'anticiper avant tout déploiement massif dans la population, en étudiant leur impact sanitaire potentiel.

Comparées aux radiofréquences utilisées en téléphonie mobile, les OMM sont absorbées très localement, ce qui se traduit par une plus forte absorption d'énergie au niveau des tissus cibles. Les OMM sont essentiellement absorbées par la peau, or cette couche superficielle du corps humain contient des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses aptes à communiquer avec l'ensemble du corps. C'est pourquoi une attention particulière a été portée à la sécrétion de molécules par les kératinocytes[130] humains. Certaines protéines produites ont été utilisées comme biomarqueurs pour étudier les effets biologiques potentiels des OMM. En résumé, nous avons analysé l'expression de gènes biomarqueurs de l'inflammation[131] ou du stress cellulaire[132].en utilisant des techniques classiques de biologie moléculaire, ou en développant une approche cellulaire d'analyse multiparamétrique basée sur l'utilisation de la technologie Cellomics.

Il ressort de ces travaux que l'échauffement local induit par l'absorption des ondes est la principale cause de la modification de l'expression génétique. Ce résultat va dans le sens des normes actuelles d'exposition qui, pour ces fréquences, sont essentiellement fondées sur les effets thermiques. Dans le cas d'exposition aigüe de courte durée, la détermination de seuils déclencheurs d'une réaction cellulaire permet d'estimer que les recommandations actuelles pour les expositions en champs lointains sont satisfaisantes. Par contre, dans le cas particulier d'application où les antennes seraient placées à même la peau (« réseaux corporels »), les données montrent qu'il serait sans doute nécessaire de réévaluer les normes préconisées.

Publications issues de ce projet

Boriskin, A.V., M. Zhadobov, S. Steshenko, Y. Le Drean, L. Le Coq, C. Person, and R. Sauleau. 2013. "Enhancing Exposure Efficiency and Uniformity Using a Choke Ring Antenna: Application to Bioelectromagnetic Studies at 60 GHz." *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 61 (5):2005-2014.

Le Dréan, Y., Y. S. Mahamoud, Y. Le Page, D. Habauzit, C. Le Quément, M. Zhadobov, and R. Sauleau. 2013. "State of knowledge on biological effects at 40–60 GHz." *Comptes Rendus Physique* 14 (5):402-411.

[130] Cellules de l'épiderme.
[131] CCL-2, CXCL1, CXCL8.
[132] BiP, HSP27, HSP70, ORP150.

Champs électromagnétiques et vulnérabilité cérébrale

Anne-Sophie Villégier (Ineris)

De 2012 à 2015

Parmi les innovations récentes, la téléphonie mobile a connu une progression fulgurante. Une conséquence en est que les expositions aux champs électromagnétiques (CEM) apparaissent de plus en plus tôt au cours de la vie (lors de l'adolescence, voire dès l'enfance), ce qui suscite des questionnements quant à leurs effets potentiels sur la santé humaine, en particulier sur le cerveau. D'autre part, on constate une augmentation d'incidence pour plusieurs pathologies neurodéveloppementales, comme l'autisme. Les causes restent mal connues et on suspecte l'exposition à l'environnement toxique en lien avec la modification de notre style de vie ou des facteurs biologiques externes (infections virales,…).

Ce projet visait à tester l'hypothèse d'une interaction entre les radiofréquences et le système nerveux, lorsque celui-ci se trouve en état de vulnérabilité parce qu'il est en phase de développement ou en lien avec l'exposition à des agents agresseurs. Trois modèles de vulnérabilité ont été mis au point :

- Un modèle de neuroinflammation chez le rat adolescent (obtenu par l'injection de lipopolysaccharides)
- Un modèle d'inflammation gestationnelle. Il s'agissait de reproduire le cas d'un organisme qui aurait subi une toxicité durant son stade de développement fœtal, comme cela peut se produire lors d'une pathologie de la femme enceinte.
- Un modèle d'hypersensibilité nociceptive à la douleur obtenue par la stimulation de la transmission des récepteurs glutaminergiques NMDA[133]. Ce type d'hypersensibilité pourrait jouer un rôle dans le syndrome d'hypersensibilité chimique multiple. Nous posons l'hypothèse que des mécanismes similaires pourraient sous-tendre ce syndrome et l'hypersensibilité aux CEM.

Les résultats indiquent que les modèles de vulnérabilité du système nerveux induits par des agents pro-inflammatoires ou pharmacologiques n'étaient pas plus vulnérables que les rats sains en réponse aux CEM-RF.

Par contre, on observe un effet sur les rats exposés aux CEM-RF, durant toute la période de gestation (indépendamment de la présence ou non de l'inflammation gestationnelle). Une diminution significative de l'activité exploratoire du rat adolescent et adulte a été montrée à la suite d'expositions gestationnelles aux CEM-RF. Ce résultat est important puisqu'il met en évidence une période de vulnérabilité particulière face aux expositions aux CEM-RF, qui s'accompagne d'effets à long terme. Cette vulnérabilité peut être expliquée par le stade très immature des organismes exposés ainsi que par leur petite taille (entraînant une exposition aux CEM-RF plus importante).

Publications issues de ce projet

Petitdant N, Lecomte A, Robidel F, Gamez C, Blazy K, Villégier AS. Cerebral radiofrequency exposures during adolescence: Impact on astrocytes and brain functions in healthy and pathologic rat models. Bioelectromagnetics. 2016 Jul;37(5):338-50. doi: 10.1002/bem.21986. Epub 2016 Jun 7.

[133] Les récepteurs N-méthyle-D-aspartate sont des récepteurs glutamatergiques.

Radiofréquences et mémoire

Anne Pereira de Vasconcelos (UMR 7364, CNRS, Université de Strasbourg)

Myles H. Capstick (IT'IS Foundation for Research on Information Technologies in Society, Zurich)

Depuis 2014, projet en cours (46 mois, RF)

La mémoire est une fonction cognitive complexe jouant un rôle majeur dans la vie d'un individu. Ainsi, nos souvenirs sont le fondement de notre identité, de ce que nous savons et pouvons faire, et la base de nos interactions/capacités d'adaptation à notre environnement. Initialement fugaces, ils se stabilisent avec le temps mais restent sensibles à de nombreux facteurs environnementaux.

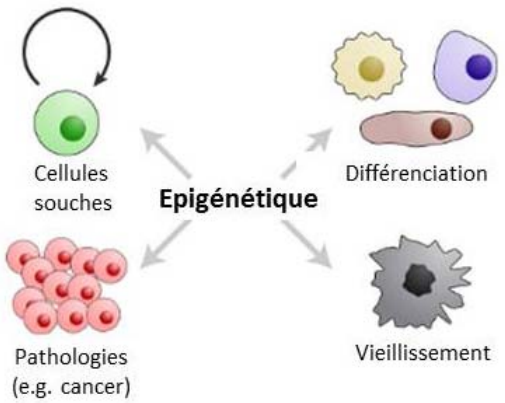
L'existence d'effets des radiofréquences de téléphonie mobile type GSM[134] (2G) ou UMTS[135] (3G) sur la cognition et la mémoire est controversée. Or, l'apprentissage et la mémoire sont des processus finement régulés nécessitant une interaction génome-environnement dépendante notamment de processus épigénétiques. Ces derniers régulent la transcription des gènes et la synthèse des protéines, dont celles liées à la plasticité cérébrale et à la formation de nos mémoires.

Les possibles effets des radiofréquences sur ces mécanismes pourraient dépendre de l'âge, avec une sensibilité variable entre un sujet jeune et un sujet âgé présentant un déclin cognitif. Le projet de recherche vise à étudier l'effet d'une exposition chronique (3 mois) à un signal 4G sur la formation/persistance d'un souvenir spatial chez le rat à trois âges (adolescent-jeune adulte, adulte, âgé).

Deux approches complémentaires sont adoptées :

- **Comportementale** : Etude de la mémoire spatiale à long terme chez le rat (capacité à mémoriser l'emplacement d'une plateforme immergée dans un bassin aquatique);
- **Moléculaire** : Etude des modifications épigénétiques (acétylation des histones) et de l'expression des gènes (analyse à l'échelle du génome) qui pourraient être induites par les radiofréquences dans deux structures cérébrales essentielles aux processus de mémorisation, soit l'hippocampe et le cortex préfrontal médian.

Épigénétique : ensemble des modifications qui permettent l'expression d'un phénotype sans changer la séquence d'ADN – régulation de l'expression des gènes (activation/répression)



→ Identité, stabilité et fonctions cellulaires

→ Mécanisme essentiel d'adaptation à l'environnement (externe et interne)

[134] Global System for Mobile communications. Standard de communication pour la téléphonie mobile, dite de deuxième génération, mise en service dans les années 1990. Deux bandes de fréquences peuvent être utilisées 900 MHz et 1800 Mhz.

[135] Universal Mobile Telecommunications System. Standard de communication pour la téléphonie mobile, dite de troisième génération, lancé dans les années 2000. Il permet un débit de transfert de données plus important.

Mémoire spatiale : mise en jeu d'une carte cognitive (orientation et navigation). La mémoire spatiale représente le contexte de nos souvenirs (le 'quoi' et le 'où' de nos expériences) et dépend fortement de l'hippocampe (présence de cellules de lieux).

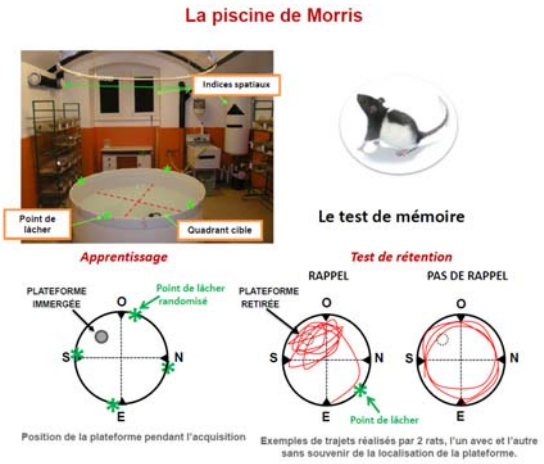


Illustration 40 : Épigénétique, mémoire et environnement (Source : Anne Pereira de Vasconcelos)

Aucune donnée clinique ou expérimentale n'étant disponible concernant les effets de la technologie 4G sur la formation et la persistance d'une mémoire, cette étude est donc la première dans ce domaine. De plus, elle s'intéresse à l'impact de l'âge pour évaluer l'existence possible de périodes critiques pour d'éventuels effets des radiofréquences sur le cerveau.

L'intolérance environnementale idiopathique (IEI-CEM)

Brahim Selmaoui (Ineris)

Depuis 2013, projet RF en cours (39 mois)

Un certain nombre de personnes signalent divers symptômes qu'elles attribuent à l'exposition aux champs électromagnétiques (CEM). Parmi ceux-ci, des maux de tête, du stress, des troubles du sommeil, etc. Jusqu'à ce jour, aucun lien de causalité entre l'exposition aux CEM et ces symptômes n'a été établi, ce qui a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à remplacer le terme général d'hypersensibilité par celui d' « intolérance environnementale idiopathique (IEI) avec l'attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) ». Les sources des CEM, qui sont mises en cause, varient ; elles peuvent inclure des téléphones mobiles, des équipements informatiques, des lignes aériennes et des appareils domestiques. Quelle que soit sa cause, l'IEI-CEM peut conduire à des niveaux élevés de détresse pour les personnes atteintes et compromettre leurs vies professionnelle, sociale et familiale.

Puisqu'il n'existe pas d'explication acceptée pour le développement de ces symptômes qui serait lié aux CEM, certains auteurs ont suggéré que des facteurs psychologiques pourraient jouer un rôle dans l'apparition de l'IEI-CEM. Or, la recherche de marqueurs spécifiques liés à des effets biologiques chez les patients IEI-CEM n'a été que rarement réalisée. Certes, certains auteurs ont étudié les concentrations en métaux lourds dans le sang tels que le mercure et le cadmium sans qu'aucun lien probant n'ait été trouvé avec l'IEI-CEM. Au-delà de ces paramètres chimiques, des recherches en termes de biomarqueurs sont donc nécessaires.

Le projet SENSI-RF se distingue par le fait qu'il se focalise sur des facteurs de diagnostic objectifs : endocriniens, immunitaires et biochimiques pour étudier la problématique IEI-CEM. Il se découpe en deux phases et propose de vérifier :

1. dans des conditions contrôlées sans exposition intentionnelle (sujets informés), s'il n'y a pas un dysfonctionnement dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), le système nerveux sympathique (SNS) et/ou dans le système immunitaire[136] (SI) ainsi que du sommeil des patients IEI-CEM (en comparaison avec les sujets contrôles non IEI). Les marqueurs suivants seront quantifiés dans la salive : cortisol pour l'axe HHS, alpha-amylase pour le SNS, la néoptérine, la protéine réactive C (CRP) et les immunoglobulines A (IgA) pour le SI et la mélatonine pour le sommeil.
2. dans des conditions d'exposition (réelle ou fictive et en double aveugle[137]), si l'axe HHS, le SNS et le SI ne sont pas activés.

Ce protocole est conçu afin de mieux comprendre les causes et les facteurs biologiques qui prédisposent certains sujets à développer des symptômes atypiques – ce qui permet à terme d'envisager un traitement mieux ciblé, plus adapté pour soulager ou si possible soigner les personnes hypersensibles. Début 2016, 52 personnes avaient accepté de participer à cette étude, dont 30 se déclarant atteint d'une IEI-CEM.

Publications issues de ce projet

Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Hanot-Roy M, Blazy K, Gamez C, Selmaoui B. Disturbed sleep in individuals with Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): Melatonin assessment as a biological marker. Bioelectromagnetics. 2016 Mar 10;

[136] Le dysfonctionnement du système nerveux central (SNS), de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et/ou du système immunitaire (SI) entraîne des symptômes très proches de ceux déclarés chez les patients IEI-CEM.

[137] C'est-à-dire que ni le sujet ni l'opérateur qui fait l'expérience ne savent s'il y a exposition ou non.

Retrouvez les Cahiers de la Recherche sur le site de l'Agence !

https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche

Illustration 41 : Recherche (Source : Getty Images)

LES AGENTS BIOLOGIQUES

Les importants progrès réalisés au cours du XXème siècle pour lutter contre les maladies infectieuses ont permis de réduire leur impact sur la santé humaine, notamment en termes de mortalité dans les pays développés. Toutefois, des préoccupations subsistent, dont beaucoup sont liées à l'activité humaine (en lien, par exemple, avec l'utilisation d'insecticides et d'antibiotiques), ou aux modifications de l'environnement liées au changement climatique, qui entrainent une sélection de nouvelles espèces infectantes. Parmi les cas traités par le PNR EST qui sont développés dans cette rétrospective :

La contamination fongique, qui peut être nocive du fait de certaines toxines libérées par les moisissures et, dans le cas de sujets immunodéprimés, peut provoquer un risque d'infection fongique.

- C'est un sujet particulièrement sensible dans les hôpitaux.
- Elle peut concerner l'air intérieur dans les logements. En témoigne l'avis du comité d'experts spécialisés « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » de l'Anses, qui « *souligne que l'exposition aux moisissures dans les environnements intérieurs représente un enjeu majeur de santé publique du fait de la part importante de logements concernés (entre 14 et 20% selon les sources), des effets avérés sur la santé respiratoire et de l'identification de populations à risque* »[138].
- Cette contamination menace également les professions où de grandes quantités de matière organique sont manipulées, comme les professions agricoles. Produites par certaines moisissures (ou champignons), les mycotoxines sont des contaminants naturels qui peuvent se retrouver sur de nombreuses denrées d'origine végétale (ex. céréales, noix, amandes) destinées à l'alimentation humaine et animale, sur les plantes au champ ou dans les fourrages en cours de stockage. Plus de 300 d'entre elles ont été identifiées, mais seule une trentaine possède des propriétés toxiques réellement préoccupantes pour l'homme ou l'animal.

Les cyanobactéries. La modification des écosystèmes aquatiques est une autre source de préoccupation car l'augmentation de la température de l'eau peut favoriser la prolifération d'algues libérant des toxines. Ainsi, les cyanobactéries prolifèrent de manière régulière et de plus en plus fréquente dans de nombreux lacs et étangs ainsi que dans certaines rivières à écoulement lent, conduisant, le cas échéant, à des interdictions de baignade, à la surveillance des poissons, et à des questionnements sur les risques pour la santé humaine en cas de prolifération dans des zones de captage d'eau. En effet, certaines cyanobactéries produisent des toxines ayant des effets néfastes sur la santé humaine et animale. Dans les estuaires, par exemple, où se mélangent les eaux douces et les eaux salées, les coquillages bivalves retiennent les cyanobactéries, après avoir filtré l'eau, ce qui peut causer différents troubles chez le consommateur : d'où l'importance de disposer de méthodes de détection et de dénombrement de ces cyanobactéries dans l'eau.

[138] Anses, *Moisissures dans le bâti*, Avis et rapport d'expertise collective, juin 2016.

La dissémination de gènes d'antibiorésistance dans l'environnement. Si les antibiotiques ont permis, par exemple, de soigner des maladies infectieuses (parfois considérées comme incurables), leur surconsommation peut entraîner, en France comme en Europe, le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques. Depuis la fin du XXe siècle, ce phénomène s'est amplifié puis, accéléré, conduisant parfois à des impasses thérapeutiques. Cette question présente un volet environnemental, traité dans le programme. Les microorganismes porteurs de gènes d'antibiorésistance présents chez un patient ou un animal de rente soigné par un traitement antibiotique sont avantagés et prolifèrent. Ils sont excrétés ensuite dans l'environnement, où ils peuvent transmettre leurs gènes de résistance.

Les méthodes de lutte. Lorsqu'une menace émerge, comme ce fut le cas pour la légionellose et plus récemment pour les maladies vectorielles (ex. dengue, chikungunya, zika), le PNR EST traite de ces sujets, notamment des méthodes de lutte. C'est dans ce contexte que depuis 2012, ce programme finance des projets liés à la lutte contre la prolifération des insectes vecteurs de virus.

LES AGENTS BIOLOGIQUES

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS

L'exposition aux moisissures en milieu intérieur

Fabien Squinazi (ancien Directeur du Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris)

Sophie Barral, Valérie Bex et Sylvie Dubrou (Service Parisien de Santé Environnementale) – Benoit Durand et Jacques Guillot (UMR BIPAR Maisons-Alfort) – Stéphane Moularat (CSTB)

De 2008 à 2012

Il existe un lien entre moisissures observées/odeur de moisi et le développement de l'asthme chez le jeune enfant avec des arguments forts suggérant la causalité. Toutefois, au lancement du projet, il était difficile de faire le lien entre effets sur la santé respiratoire et indicateurs d'exposition fongique. Une difficulté est la variabilité des concentrations de spores de moisissures dans l'air. Les concentrations dans l'air sont évaluées le plus souvent au moyen de culture après prélèvements de courte durée (moins de 10 minutes), ce qui est peu représentatif de l'exposition. De plus, il existe une diversité importante de méthodes de mesure (prélèvement et analyse), quantitatives et/ou qualitatives, pour détecter dans l'air les spores, des fragments ou des métabolites fongiques.

Dans ce projet, nous souhaitions travailler sur des prélèvements de longue durée. Après une étude de l'efficacité biologique de plusieurs échantillonneurs portables nous avons sélectionné le CIP10-I et l'IOM. Plusieurs types d'analyse ont été réalisés :

- la culture des spores et l'identification des genres et espèces par observation microscopique,
- l'identification des espèces à partir de leur ADN,
- la recherche de constituants fongiques plus ou moins spécifiques des moisissures comme l'ergostérol ou les ß - glucanes,
- la recherche de molécules volatiles produites par les moisissures. Cela permet d'obtenir un indice de contamination fongique (ICF) mis au point par le Centre scientifique et technique du bâtiment,
- la recherche directe des toxines générées par les moisissures.

Des prélèvements d'air durant 24 heures et/ou de 7 jours ont été réalisés dans 36 environnements intérieurs (dont 21 logements) présentant des signes de contamination fongique. Une analyse des prélèvements a ensuite été réalisée par ces différentes techniques analytiques. En moyenne sur 24h on obtient : 137 Unités formant colonies par mètre cube d'air qui se développent après culture, 3.10^{-9} gramme par mètre cube d'ergostérol et $7,5.10^{-11}$gramme par mètre cube de glucanes. En étudiant les résultats obtenus par ces différentes méthodes, on montre que :

- Un lien significatif a été établi entre, d'une part, les concentrations de moisissures cultivables et celles de glucanes (24h de prélèvement), et d'autre part, les concentrations de moisissures cultivables (24h de prélèvement), et celles d'ergostérol (7 jours de prélèvement). En revanche, ce lien disparaît si la durée du prélèvement d'ergostérol est plus courte (24 heures).
- Les genres fongiques identifiés par culture sont classiques de l'air des environnements intérieurs humides, avec une prédominance d'*Aspergillus*, de *Cladosporium* et de *Penicillium*, respectivement 23%, 20% et 19% des moisissures retrouvées. Les résultats issus des méthodes par culture (on observe les

spores « revivifiables ») et par analyse ADN ne coïncident généralement pas.

- Les toxines sont rarement mesurables. L'une d'elles (la stérigmatocystine) a toutefois été détectée dans deux logements, ce qui confirme que, dans certaines conditions de croissance, des moisissures produisent des mycotoxines inhalables.
- L'indice de contamination fongique (ICF) a été trouvé positif dans tous les cas, à une exception, ce qui est cohérent par rapport au choix des sites ayant fait l'objet de prélèvements.

In fine, cette étude met en évidence que les différentes techniques testées apportent des informations complémentaires, aucune ne permettant, à elle seule, d'avoir une vision exhaustive de l'exposition aux aérosols fongiques en termes de toxicité, de biomasse inhalée, ou encore de biodiversité.

Illustration 42 : Moisissures dans le bâti (Anses Éditions, juin 2016)

Les mycotoxines présentes dans les supports papiers

Stéphane Bretagne (Université Paris Diderot)

Gabriel Reboux (UMR 6249) – Malala Rakotonirainy (MNHN) - Marcel Delaforge (CNRS) – Olivier Puel (Inra)

De 2008 à 2012

La présence de moisissures dans les bioaérosols est une constante, aussi bien dans les environnements professionnels que domestiques. Des toxines sont présentes au niveau des spores fongiques et peuvent atteindre directement les épithéliums respiratoires. Cependant, toutes les espèces ne produisent pas les mêmes toxines et certaines peuvent se succéder sur un support donné sans pour autant être présentes simultanément.

Le projet visait à identifier et quantifier certaines mycotoxines présentes dans des supports naturellement contaminés (papiers peints de logements insalubres et manuscrits de collection), de relier leur présence à celle d'espèces fongiques et d'évaluer la cytotoxicité des mycotoxines sur des modèles *in vitro* d'épithélium respiratoire développés dans le cadre du projet. Les travaux peuvent se décrire de la manière suivante :

- Prélèvements, mise en culture et identification des moisissures
- Identification et quantification des mycotoxines par spectrométrie de masse
- Métabolisme de certaines mycotoxines et mesures de leurs effets toxiques sur cellules épithéliales nasales.

Les recherches mycologiques ont été réalisées dans des centres d'archives, des domiciles de patients présentant des symptômes pulmonaires et sur des manuscrits anciens.

Le projet a abouti à deux conclusions majeures :

- Sur le plan environnemental, l'approche globale de la présence de mycotoxines dans des supports variés ne permet pas d'établir une correspondance entre les espèces de moisissures observées et les mycotoxines détectées. La variabilité dans l'espace et dans le temps de la production de mycotoxines en fonction du support en est probablement la cause.

- Les études *in vitro* sur les mycotoxines se sont focalisées sur la stérigmatocystine, classée comme possible carcinogène, et son métabolite la 5-methoxystérigmatocystine produites par deux moisissures très fréquentes dans l'environnement *Aspergillus versicolor* et *Emericella nidulans*. Ces mycotoxines sont rapidement métabolisées en produits non toxiques facilement éliminables par l'organisme. Cependant elles entrainent une augmentation de l'activité de certaines enzymes pulmonaires dont les conséquences à long terme sont inconnues. Leurs effets combinés restent à étudier car leur présence simultanée dans l'environnement est la règle.

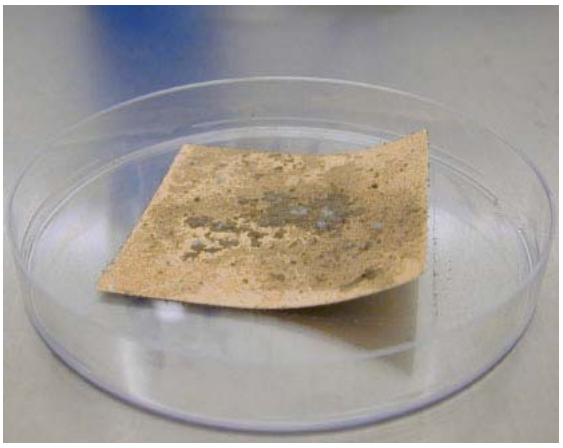


Illustration 43 : Culture de *P. chrysogenum* sur papier peint (Source : Sarah Boudih[139])

Publications issues de ce projet

Bellanger AP, Roussel A, Millon L, Delaforge M, Reboux G. Jewelry boxes contaminated by *Aspergillus oryzae*: an occupational health risk? Journal of Occupational and Environmental Hygiene. 2012;9(7):460-466.
doi: 10.1080/15459624.2012.691332

Cabaret O, Puel O, Botterel F, Pean M, Bretagne S, Delaforge M. Contribution of uniformly 13C-enriched sterigmatocystin to the study of its pulmonary metabolism. Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2011;25(19):2704-2710.
doi: 10.1002/rcm.5068

Cabaret O, Puel O, Botterel F, Pean M, Khoufache K, Costa J-M, et al. Metabolic detoxication pathways for sterigmatocystin in primary tracheal epithelial cells. Chemical Research in Toxicology. 2010;23(11):1673-1681.
doi: 10.1021/tx100127b

Gauthier T, Wang X, Sifuentes Dos Santos J, Fysikopoulos A, Tadrist S, Canlet C, et al. Trypacidin, a spore-borne toxin from *Aspergillus fumigatus*, is cytotoxic to lung cells. PloS One. 2012;7(2):e29906.
doi :10.1371/journal.pone.0029906

Khoufache K, Cabaret O, Farrugia C, Rivollet D, Alliot A, Allaire E, et al. Primary in vitro culture of porcine tracheal epithelial cells in an air-liquid interface as a model to study airway epithelium and *Aspergillus fumigatus* interactions. Medical Mycology. 2010;48(8):1049-1055.
doi: 10.3109/13693786.2010.496119

Roussel S, Reboux G, Millon L, Parchas MD, Boudih S, Skana F, et al. Microbiological evaluation of ten French archives and link to occupational symptoms. Indoor Air. 2012;22(6):514-522.
doi : 10.1111/j.1600-0668.2012.00781.x

Cabaret O, Puel O, Botterel F, Delaforge M, Bretagne S. Metabolic detoxification pathways for 5-methoxy-sterigmatocystin in primary tracheal epithelial cells. Xenobiotica. 2014 Jan;44(1):1-9. Epub 2013 Jun 11.
doi: 10.3109/00498254.2013.804635.

[139] Sarah Boudih, *Identification des moisissures et de leurs métabolites secondaires colonisant des supports papiers : évaluation de la toxicité sur des cellules épithéliales respiratoires in vitro*. Thèse soutenue le 12 décembre 2011, Université Paris Est (TH2011PEST0002_complete_archivage.pdf)

Logements des bébés et allergies

Gabriel Reboux et Steffi Rocchi (UMR 6249)

De 2011 à 2014

L'exposition aux micro-organismes de l'environnement intérieur dès la naissance a déjà été associée à des effets négatifs comme des maladies respiratoires ou à un effet protecteur contre les allergies. En revanche, l'identité des micro-organismes concernés est mal connue et les seuils de concentration associés à un risque ou un bénéfice ne sont pas établis.

L'étude ELFE[140] est, en France, la première consacrée au suivi des enfants, de leur naissance (2011) à leur majorité. Un des axes de ce projet, est l'analyse biologique de la chambre de l'enfant dès sa naissance. En 2011, les familles ont placé des capteurs électrostatiques pendant 10 semaines dans les chambres des bébés ; 3193 capteurs ont été analysés au service de mycologie du CHU de Besançon. Des fragments d'ADN spécifique de 10 micro-organismes ont été recherchés à partir des poussières par une technique moléculaire appelée PCR[141] quantitative en temps réel. Six moisissures[142], trois familles de bactéries[143] et un acarien[144], responsables de maladies allergiques, infectieuses ou toxiques, ont été quantifiés.

À partir de ces mesures, six profils de logements différents ont été décrits, certains dominent dans des régions comme le profil «très peu contaminé» dans le Nord de la France, «bactéries/acarien» en Bretagne, « moisissures/bactéries/acarien » dans le Sud-ouest et « moisissures/bactéries » dans le reste de la France.

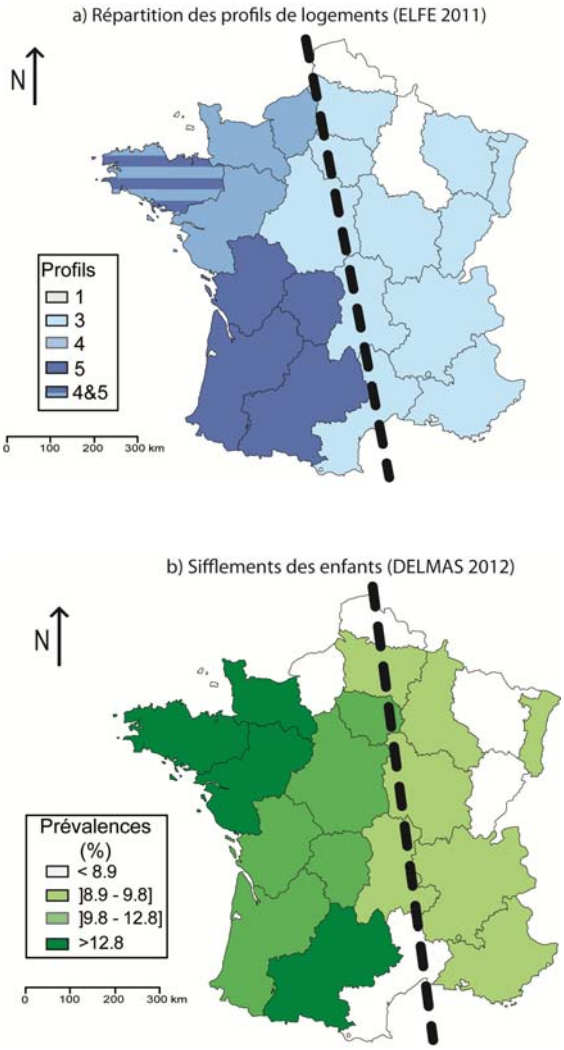


Illustration 44 : Répartition des profils de logements et sifflements des enfants (d'après Delmas)

Le point fort de l'approche proposée est de prendre en compte de façon simultanée la présence de dix espèces ciblées par une seule et même technique. Ceci semble d'autant plus prometteur dans l'évaluation du risque allergique (qui est multifactoriel) que la répartition des profils de logements est corrélée avec celle des sifflements respiratoires associés à l'asthme observée lors d'une étude publiée

[140] Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance : http://www.elfe-france.fr/

[141] En anglais : Polymerase Chain Reaction. C'est une méthode qui permet d'augmenter sélectivement la quantité des brins d'ADN contenant une séquence spécifique.

[142] *Aspergillus fumigatus, Aspergillus versicolor, Alternaria alternata, Cladosporium sphaerospermum, Penicillium chrysogenum* et *Stachybotrys chartatum*.

[143] *Enterobactéries, Mycobactéries* et *Streptomyces*.

[144] *Dermatophagoïdes pteronissynus*.

en 2012[145]. Actuellement dix substances supplémentaires potentiellement allergisantes (notamment de chats, de chiens) ont été quantifiées pour compléter les profils.

Certains enfants de la cohorte ELFE développeront des maladies respiratoires vers six ans. On pourra alors tenter de corréler l'apparition de ces maladies avec le profil de contamination de l'air dans lequel ils ont vécu dès la naissance.

Publications issues de ce projet

Naegele A, Reboux G, Scherer E, Roussel S, Millon L. Fungal food choices of Dermatophagoides farinae affect indoor fungi selection and dispersal. International Journal of Environmental Health Research. 2013;23(2):91-95.
doi: 10.1080/09603123.2012.699029

Rocchi S, Reboux G, Frossard V, Scherer E, Valot B, Laboissiere A, *et al.* Microbiological characterization of 3193 French dwellings of Elfe cohort children. Science of the Total Environment. 2015;505:1026-1035.
doi:10.1016/j.scitotenv.2014.10.086

Roussel S, Reboux G, Naegele A, Martinez J, Vacheyrou M, Scherer E, *et al.* Detecting and quantifying mites in domestic dust: a novel application for real-time PCR. Environment International. 2013;55:20-24
doi: 10.1016/j.envint.2013.02.002

Scherer E, Rocchi S, Reboux G, Vandentorren S, Roussel S, Vacheyrou M, *et al.* qPCR standard operating procedure for measuring microorganisms in dust from dwellings in large cohort studies. Science of the Total Environment. 2014;466-467:716-724.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.054

[145] Delmas et al., 2012.

Les mycotoxines produites par *S. chartarum* dans les fourrages

Jean-Denis Bailly (ENVT)

Marjorie Draghi (CSTB) – Sandrine Roussel (CHRU Besançon)

De 2013 à 2016

Si la présence des mycotoxines dans les denrées destinées à l'alimentation de l'homme et de l'animal a été largement étudiée au cours de ces dernières années, les données concernant le danger associé à l'exposition par inhalation sont encore très parcellaires. Ce danger concerne notamment les populations exposées de façon chronique comme les professionnels manipulant des fourrages contaminés (ex. agriculteurs, palefreniers).

Dans ce contexte, l'analyse de 20 souches de *Stachybotrys* (préalablement isolées de fourrages) a permis de montrer que 45% des isolats correspondaient à des souches de *S. chartarum*, et que ces isolats issus de fourrages étaient très fortement toxinogènes. Cette proportion est très supérieure à celle rapportée précédemment lors d'enquêtes dans les environnements intérieurs. Cette forte proportion de souches très toxinogènes pourrait expliquer la fréquence des intoxications animales aiguës (ex. intoxications équines), observées lors de contamination des fourrages.

Le reste des isolats a été identifié comme étant des souches de *S. chlorohalonata*. Au cours de ce travail, il a été observé, pour la première fois, que ces souches de *S. chlorohalonata* étaient capables de produire de faibles quantités de roridine L2, considérée comme précurseur potentiel des trichothécènes macrocycliques, une toxine pouvant impacter la santé.

Pour évaluer l'aérosolisation des toxines, la mise au point d'un banc expérimental a permis de montrer que la contamination du foin par *S. chartarum* augmente la production de particules, lorsque ce fourrage fait l'objet d'un

brassage, en particulier, celle de particules dont la taille est de l'ordre de quelques micromètres. La proportion des toxines aérosolisées par rapport à celles mesurées dans le fourrage initial est faible, d'environ 0,3%. Cependant, une partie des toxines est adsorbée sur des poussières de très petite taille (<2µm) pouvant pénétrer profondément dans l'arbre respiratoire en cas d'inhalation.

Ces résultats sont importants car il a été démontré, en parallèle, qu'un mélange de trichothécènes macrocycliques[146] était très toxique pour les cellules pulmonaires. Il apparaît qu'un mélange de trichothécènes, produit par une souche toxicogène de *S. chartarum* (au cours de son développement sur le foin) est plusieurs centaines de fois plus toxique sur les cellules pulmonaires étudiées que la stérigmatocystine[147]. C'est la première fois que la cytotoxicité d'un mélange défini de trichothécènes macrocycliques est ainsi analysée.

Publications issues de ce projet

Aleksic B., Bailly S., Draghi M., Pestka JJ., Oswald IP., Robine E., Bailly JD., Lacroix MZ. Production of four macrocyclic trichothecenes by *Stachybotrys chartarum* during development on different building materials as measured by UPLC-MS/MS. Building & Environment, 106, 265-273, 2016.

[146] Mycotoxines.

[147] Mycotoxine cancérigène.

Les mycotoxines, seules ou en mélange

Marc Audebert (UMR 1331, Toxalim)

Depuis 2013, projet en cours (39 mois)

Depuis quelques années, plusieurs rapports montrent que les mycotoxines pourraient représenter des dangers émergents en Europe, zone jusque-là considérée comme indemne. Ces toxines sont produites par des moisissures, et elles constituent souvent des contaminants naturels qu'on retrouve dans diverses denrées d'origine végétale destinées à l'alimentation humaine et animale. Suite à l'étude EAT2[148], l'Anses a émis en 2011 une recommandation en faveur d'une meilleure connaissance de la toxicité de ces composés. En effet, l'agence considère qu'un risque ne peut être écarté pour le consommateur, notamment pour certaines mycotoxines, certaines étant reconnues ou suspectées d'être cancérogènes. Enfin, la présence simultanée dans l'alimentation de différentes mycotoxines pose la question de l'évaluation du risque lié aux mycotoxines en mélange.

Ce projet doit permettre, pour la première fois, de comparer dans une même étude la génotoxicité et la cytotoxicité de 160 mycotoxines sur quatre lignées cellulaires humaines issues des tissus cibles des mycotoxines (foie, colon, rein et cerveau).

Un nouveau test de génotoxicité (endommagement de l'ADN) *in vitro* a été développé, au sein de l'équipe, pour l'étude de la cytotoxicité et de la génotoxicité des contaminants alimentaires Ce test présente l'avantage de permettre la détermination en parallèle de la cytotoxicité des composés testés ainsi que leur mode d'action génotoxique. En comparant les résultats de génotoxicité obtenus sur les différentes lignées cellulaires, le lien

[148] *Etude de l'alimentation totale lors de laquelle près de 20 000 produits alimentaires ont été collectés et 445 contaminants étudiés. Anses, Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT2), juin 2011.*

éventuel entre la métabolisation des mycotoxines et leur potentiel génotoxique pourra être établi. Après l'analyse des modes d'action génotoxique de chaque molécule, l'évaluation du danger lié aux mycotoxines en mélange sera réalisée.

Cette étude devrait apporter des éléments nouveaux permettant aux agences françaises et européennes d'évaluation du risque de lever certaines incertitudes concernant le risque associé aux mycotoxines.

Publications issues de ce projet

Khoury, L., Zalko, D. and Audebert, M. (2016) Complementarity of phosphorylated histones H2AX and H3 quantification and different cell lines for genotoxic screening. Archives of Toxicology, 90(8):1983-95.

Illustration 45 : Étude de l'alimentation totale française 2 (Anses Éditions, juin 2011)

Les contaminations chroniques de poissons par les cyanobactéries

Marc Edery (Inserm)

Danièle Praseuth (UMR 7196) – Marie Arul et Chakib Djediat (MNHN) – Hélène Huet (ENVA)

De 2010 à 2013

Les écosystèmes aquatiques représentent une source vitale d'approvisionnement en eau des populations. D'autre part, ils soutiennent des activités économiques majeures et participent à la qualité de vie des populations environnantes. Or ceux-ci subissent des altérations croissantes, dont l'apparition (le développement) d'efflorescences à cyanobactéries produisant des cyanotoxines. Ces efflorescences mettent en péril le fonctionnement des milieux aquatiques. Leur impact pourrait s'accroitre sous l'influence de facteurs tels que le changement climatique, l'occupation des sols, facteurs favorisant l'expansion de ces efflorescences à cyanobactéries.

Le but de ce projet était l'étude des contaminations chroniques des poissons par les cyanobactéries. Pour cela des expériences ont été menées sur :

- Le poisson médaka traité *in vitro* par l'une des cyanotoxines les plus fréquemment rencontrées, la microcystine-LR (MC-LR) ;
- Des séjours *in situ* de médakas en cage dans un lac présentant des efflorescences saisonnières de *Microcystis* productrices de MCs.

Ces expériences ont mis en évidence des atteintes au niveau de plusieurs organes (principalement, le foie et les organes reproducteurs). On a également observé des modifications des processus cellulaires induites par la MC-LR dans le foie chez les médakas adultes traités de façon chronique, avec

notamment, des réactions au stress induites par la toxine.

En outre, différents poissons en exposition chronique à des efflorescences à *Planktothrix* et à *Microcystis* (productrices de microcystines) dans divers lacs de la région Ile-de-France ont subi des modifications anatomopathologiques similaires à celles observées chez les médakas dans les conditions décrites plus haut.

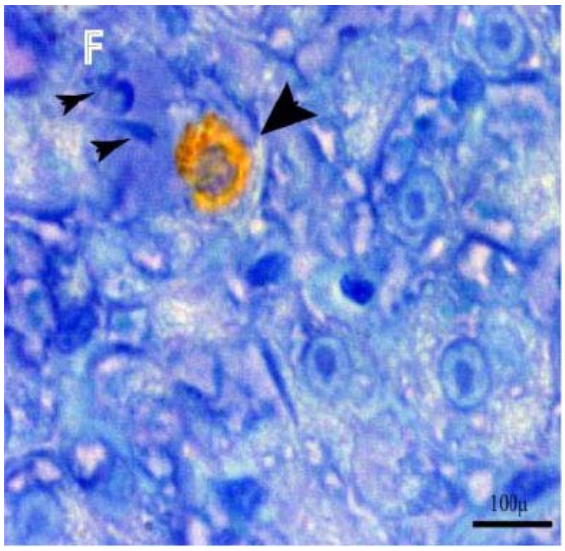


Illustration 46 : Immunolocalisation sur coupes semi-fines de la MC-LR – Bleu de toluidine[149]

Les résultats les plus originaux concernent la mise en évidence d'effets reprotoxiques d'intensité variable selon les espèces. Ces observations suggèrent que la production de microcystines puisse avoir des conséquences sur la biodiversité des populations de poissons.

De plus, on a détecté des microcystines dans les muscles des poissons sur les sites étudiés ; ce qui pose le problème de risques potentiels pour la santé humaine après la consommation de poissons contaminés.

Toutes ces observations constituent des alertes qui militent pour des travaux sur les risques potentiels des cyanobactéries pour la santé humaine, en particulier à travers la consommation de poissons contaminés.

Publications issues de ce projet

Cadel-Six S, Moyenga D, Magny S, Trotereau S, Edery M, Krys S. Detection of free and covalently bound microcystins in different tissues (liver, intestines, gills, and muscles) of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) by liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Method characterization. Environmental Pollution. 2014;185:333-339.
doi: 10.1016/j.envpol.2013.10.016

Djediat C, Moyenga D, Malecot M, Comte K, Yepremian C, Bernard C, *et al.* Oral toxicity of extracts of the microcystin-containing cyanobacterium Planktothrix agardhii to the medaka fish (Oryzias latipes). Toxicon. 2011;58(1):112-122.
doi: 10.1016/j.toxicon.2011.05.011

Edery M, Marie A, Marie B, Huet H, Trinchet I, Dubost L, *et al.* Effects of Cyanobacterial Bloom on Fish: Proteomics and Histological Investigation on the Medaka Oryzias Latipes. Toxicon. 2012;60(3):157.
doi: 10.1016/j.toxicon.2012.04.124

Karim M, Puiseux-Dao S, Edery M. Toxins and stress in fish: Proteomic analyses and response network. Toxicon. 2011;57(7–8):959-969.
doi: 10.1016/j.toxicon.2011.03.018

Marie B, Huet H, Marie A, Djediat C, Puiseux-Dao S, Catherine A, *et al.* Effects of a toxic cyanobacterial bloom (*Planktothrix agardhii*) on fish: insights from histopathological and quantitative proteomic assessments following the oral exposure of medaka fish (*Oryzias latipes*). Aquatic Toxicology. 2012;114-115:39-48.
doi: 10.1016/j.aquatox.2012.02.008

Trinchet I, Cadel-Six S, Djediat C, Marie B, Bernard C, Puiseux-Dao S, *et al.* Toxicity of harmful cyanobacterial blooms to bream and roach. Toxicon. 2013;71:121-127.
doi: 10.1016/j.toxicon.2013.05.019

Trinchet I, Djediat C, Huet H, Dao SP, Edery M. Pathological modifications following sub-chronic exposure of medaka fish (Oryzias latipes) to microcystin-LR. Reproductive Toxicology. 2011;32(3):329-340.
doi : 10.1016/j.reprotox.2011.07.006

[149] Djediat C, Moyenga D, Malecot M, Comte K, Yepremian C, Bernard C, et al. Oral toxicity of extracts of the microcystin‐containing cyanobacterium Planktothrix agardhii to the medaka fish (Oryzias latipes). Toxicon. 2011;58(1):112‐122.
doi: 10.1016/j.toxicon.2011.05.011

Les proliférations de cyanobactéries

Olivier Thomas (LERES-EHESP)

Estelle Baurès (EHESP) - Frédéric Pitois, Isabelle Thoraval et Chantal Vezie (Limnologie, Rennes)

De 2012 à 2014

L'objectif principal de ce projet était de mieux comprendre les conditions d'apparition des proliférations de cyanobactéries, susceptibles de produire des toxines, dans les ressources en eau (ex. lac, réservoir), afin de proposer un dispositif de surveillance et d'alerte adapté.

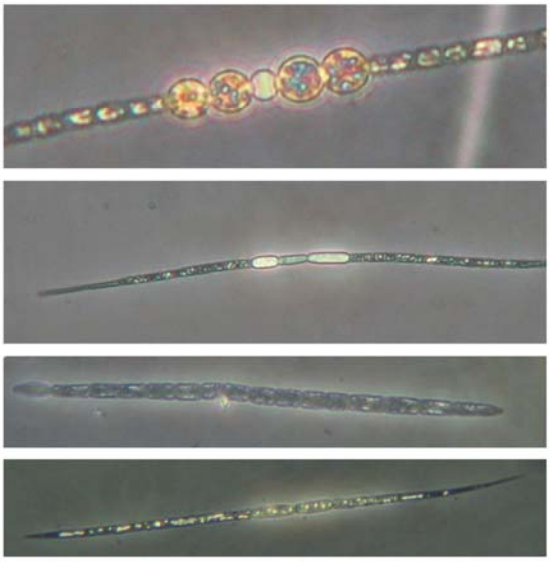


Illustration 47 : Quatre espèces de cyanobactéries « exotiques » devenues courantes en France métropolitaines depuis les années 2000. De haut en bas : *Sphaerospermum aphanizomenoides*, *Cuspidothrix issatschenkoï*, *Cylindrospermopsis raciborskii* et *Raphidiopsis mediterranea* (Source : Isabelle Thoraval, Limnologie sarl)

Pour cela, travailler à l'échelle régionale (Bretagne + Mayenne) est nécessaire. Cela permet, en particulier, de faire ressortir l'influence des aspects morphologiques et climatiques sur ces proliférations, ce qui ne serait pas possible dans des études locales. D'autre part, comparer les données disponibles sur l'ensemble d'un gradient est-ouest dans la région étudiée permet d'analyser le déterminisme des proliférations de cyanobactéries, dans une optique de gestion en fonction de l'évolution climatique.

Les résultats de l'étude sont que la charge trophique (disponibilité du phosphore dans l'eau) est le premier paramètre expliquant les proliférations de cyanobactéries. On observe aussi que certains caractères morphologiques (ex. encaissement, vents dominants, relations avec le bassin versant) peuvent amplifier ou réduire la fréquence des proliférations, alors que le régime hydrologique (renouvellement des eaux) peut faciliter les épisodes de prolifération ou de production de toxines.

L'analyse de l'historique des évènements montre également que les microcystines (seules toxines faisant l'objet d'une réglementation en France) sont plus fréquemment détectées à faible densité cellulaire (ce qui représente 32-35% des échantillons) qu'à forte densité cellulaire (12-15% des échantillons) – les concentrations maximales mesurées aux plus faibles densités cellulaires pouvant être supérieures au seuil d'exposition subchronique (13 µg/l). Il en ressort donc qu'un suivi fondé sur les recommandations OMS (à partir de densités exprimées en cellules par millilitre) ne semble pas adapté aux conditions analysées. Il ne rend pas précisément compte de l'exposition des usagers aux toxines – celles-ci étant plus fréquentes sous les seuils recommandés.

Ainsi, des seuils de recherche basés sur la biomasse de cyanobactéries (et non pas le nombre de cellules) ont pu être déterminés et proposés comme alternative aux seuils actuels.

Niveau d'alerte	1	2	3
Seuils actuels (selon OMS 1999)	< 20 000 cell/ml	20 000 cell/ml	100 000 cell/ml
Seuils proposés	< 1 000 000 µm³/ml	1 000 000 µm³/ml	5 000 000 µm³/ml
MCs attendues	< 1 µg/l	> 1 µg/l	> 13 µg/l
Vigilance	Pas de vigilance particulière	Information du public, fréquence de suivi hebdo	Recherche de MCs, interdiction possible des usages

Enfin, la phase « terrain » du projet a permis de montrer l'importance de certains paramètres physico-chimiques (ex. spectres UV, potentiel redox, conductivité), à mesurer en complément du contrôle sanitaire conventionnel. Faciles à mesurer, ceux-ci sont corrélés aux phases de prolifération ou de production de toxines, et ils

pourraient donc être développés comme indicateurs d'alerte.

Publications issues de ce projet

Baurès E, Pitois F, Jung AV, Thomas O. Oracle, Objectivizing cyanobacteria-associated risks in recreational waters. WIT Transactions on Ecology and The Environment. 2013;178:133-143.

Pitois F, Thomas O, Thoraval I, Baures E. Learning from 8 years of regional cyanobacteria observation in Brittany in view of sanitary survey improvement. Environment International. 2014;62:113-118.
doi: 10.1016/j.envint.2013.09.018

Pitois F, Vezie C, Thoraval I, Baures E. Improving microcystin monitoring relevance in recreative waters: A regional case-study (Brittany, Western France, Europe). International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2016;219(3):288-293.
doi: 10.1016/j.ijheh.2015.12.004

Pitois F, Thoraval I, Baures E, Thomas O. Geographical patterns in cyanobacteria distribution: climate influence at regional scale. Toxins. 2014;6(2):509-522.
doi: 10.3390/toxins6020509

Évaluation du transfert des cyanotoxines, des eaux douces aux estuaires

Émilie Lance (Université Reims Champagne Ardenne)

Zouher Amzil (Ifremer) – Myriam Bormans (CNRS, Université Rennes 1)

Depuis 2015, projet en cours (40 mois)

En lien avec l'eutrophisation des milieux, les développements massifs de cyanobactéries se sont révélés responsables de différents malaises et décès chez l'homme avec des symptomatologies diverses (ex. gastro-entérites, vomissements, éruptions cutanées, paralysie des muscles respiratoires) selon les cyanotoxines (ex : microcystines, anatoxines, cylindrospermopsines) incriminées. L'exposition à ces toxines peut avoir lieu lors de baignades (par voie orale ou nasale), ou de consommation d'eau de boisson ou d'alimentation contaminée (ex. coquillages, poissons).

Il existe très peu de données dans la littérature scientifique, qui permettraient de caractériser le danger lié à la bioaccumulation de cyanotoxines dans les organismes aquatiques. Se pose également la question du risque de transfert de contamination par ces toxines entre les eaux douces stagnantes et les milieux estuariens. S'il a été montré que certaines cyanobactéries du genre *Microcystis* ne survivaient pas à des salinités supérieures à 7%, aucune étude n'a porté sur le devenir des autres espèces de cyanobactéries dans les estuaires. De plus, aucune étude n'a montré le devenir des toxines intracellulaires que les cyanobactéries peuvent libérer massivement à leur mort. L'objectif de ce projet vise donc à évaluer le transfert du risque cyanobactéries et cyanotoxines entre les eaux douces et estuariennes et les estrans conchylicoles *via* l'évaluation de la contamination des mollusques. L'approche *in situ* permettra de déterminer :

- La fréquence des proliférations de cyanobactéries et de production de cyanotoxines le long d'un continuum eau douce-estuaire ;
- La bioaccumulation de cyanotoxines chez un bivalve dulcicole (ex. *Dreissena polymorpha* ou *Anodonta*) et chez un bivalve marin (ex. *Mytilus edulis*).

Ce projet présente également un développement de méthode pour doser simultanément plusieurs cyanotoxines (hydrophiles et lipophiles).

En parallèle des études *in situ*, le projet propose une étude en laboratoire des effets de la neurotoxine BMAA (ß-N-méthylamino-L-alanine) sur *D. polymorpha.* En effet, cette neurotoxine est suspectée d'être impliquée, en cas d'intoxication chronique, dans des pathologies humaines neuro-dégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique. De récentes études montrent une forte aptitude de cette neurotoxine à la biomagnification dans les chaînes trophiques (c'est-à-dire que la concentration augmente entre la proie et le prédateur) et une bioaccumulation importante chez des organismes destinés à la consommation humaine (ex. bivalves, crevettes).

La résistance aux antibiotiques en milieu naturel

Laurence Armand-Lefevre et Antoine Andremont (EA 3964)

Erick Denamur (Inserm U722) – Félix Djossou (EA 3593) – François Vandenesch (Inserm EO 230) – François Catzeflis et François Rousset (UMR 5554) – Didier Guillemot et Marie-Elisabeth Bougnoux (Institut Pasteur) – Fabienne. Petit (UMR 6243) – Pascal Simonet (CNRS) – A. Van Belkum (Erasmus MC) – E. Feil (University of Bath)

De 2009 à 2015

À la suite d'un précédent projet (ERAES), il s'agissait de tirer avantage du terrain particulier constitué par le village amérindien de Trois-Sauts en Sud-Guyane, pour étudier l'impact de la pression de sélection antibiotique sur l'écologie et la résistance de trois espèces microbiennes potentiellement pathogènes pour l'Homme, à savoir *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*. Ce projet a regroupé des chercheurs métropolitains et guyanais pour étudier ces populations microbiennes et la dissémination dans l'environnement des gènes de résistance.

Les résultats ont été de deux ordres. Un premier volet d'étude était la résistance des bactéries *E. coli* aux céphalosporines de 3ème génération, car il s'agissait là d'un problème ayant une grande importance thérapeutique. Un premier prélèvement des selles des Amérindiens occupant ce village a été réalisé durant la campagne 2006. Les capacités de résistance des bactéries présentes dans ces selles ont été étudiées. On a observé la présence d'un gène de résistance (produisant une bêta-lactamase à spectre élargi) pour 7,9 % des bactéries. Ce taux est beaucoup plus élevé que celui observé lors de mesures préliminaires en 2000. Aussi, face à l'augmentation de ces bactéries résistantes, les protocoles de mise sous traitement antibiotique ont été revus, afin de diminuer le nombre des

prescriptions. Lors de la nouvelle campagne de prélèvements de 2010, on a observé que la proportion de bactéries résistantes s'était affaissée à 5,2%. Il s'agit donc d'un résultat encourageant pour conforter l'effet d'une diminution de la consommation d'antibiotiques sur la prévalence de la résistance dans une communauté humaine.

Illustration 48 : Le fleuve Oyapock au village de Trois-Sauts (Auteur : Antoine Andremont)

Globalement, l'évolution temporelle de la résistance des bactéries suit la pression de sélection. L'évolution est aussi spatiale. Toutefois, elle ne diffuse pas dans la faune sauvage, en dehors du village. Ensuite, la nature des espèces bactériennes observées dans les selles a révélé qu'il existait des spécificités chez cette population isolée, qui suggèrent que, dans les sociétés industrialisées, les microbiotes sont impactés de façon importante par les pressions antibiotiques et/ou environnementales multiples. Ces résultats ouvrent des champs intéressants pour la poursuite de travaux recoupant les caractéristiques des hôtes et celles de leurs microbiotes. Ils ont également des conséquences pratiques.

En montrant que la résistance des bactéries aux antibiotiques résulte d'une pression de sélection anthropomorphe, ces travaux montrent l'intérêt de stratégies de réduction des usages non indispensables des antibiotiques, tant chez les hommes que chez les animaux, pour contrôler l'évolution de cette résistance et ses conséquences en santé humaine.

Publications issues de ce projet

Angebault C, Djossou F, Abelanet S, Permal E, Ben Soltana M, Diancourt L, *et al.* 2013. Candida albicans is not always the preferential yeast colonizing humans: a study in Wayampi Amerindians. Journal of Infectious Diseases. 208 (10):1705-1716.
doi: 10.1093/infdis/jit389

Escobar-Paramo P, Grenet K, Le Menac'h A, Rode L, Salgado E, Amorin C, *et al.* 2004. Large-scale population structure of human commensal Escherichia coli isolates. Applied and Environmental Microbiology. 70 (9):5698-5700.
doi: 10.1128/aem.70.9.5698-5700.2004

Grall N, Barraud O, Wieder I, Hua A, Perrier M, Babosan A, *et al.* 2015. Lack of dissemination of acquired resistance to β-lactams in small wild mammals around an isolated village in the Amazonian forest. Environmental Microbiology Reports. 7 (5):698-708.
doi: 10.1111/1758-2229.12289

Lescat M, Clermont O, Woerther PL, Glodt J, Dion S, Skurnik D, *et al.* 2013. Commensal Escherichia coli strains in Guiana reveal a high genetic diversity with host-dependant population structure. Environmental Microbiology Reports 5 (1):49-57.
doi: 10.1111/j.1758-2229.2012.00374.x

Ruimy R, Angebault C, Djossou F, Dupont C, Epelboin L, Jarraud S, *et al.* 2010. Are host genetics the predominant determinant of persistent nasal Staphylococcus aureus carriage in humans? Journal of Infectious Diseases. 202 (6):924-934.
doi: 10.1086/655901

Skurnik D, Bonnet D, Bernede-Bauduin C, Michel R, Guette C, Becker JM, *et al.* 2008. Characteristics of human intestinal Escherichia coli with changing environments. Environmental Microbiology. 10 (8):2132-2137.
doi: 10.1111/j.1462-2920.2008.01636.x

Skurnik D, Ruimy R, Ready D, Ruppe E, Bernede-Bauduin C, Djossou F, *et al.* 2010. Is exposure to mercury a driving force for the carriage of antibiotic resistance genes? Journal of Medical Microbiology. 59 (Pt 7):804-807.

doi: 10.1099/jmm.0.017665-0

Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Clermont O, El Mniai A, Moreau B, *et al.* 2013. Characterization of fecal extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli in a remote community during a long time period. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 57 (10):5060-5066.
doi: 10.1128/aac.00848-13

Woerther PL, Angebault C, Lescat M, Ruppe E, Skurnik D, Mniai AE, *et al.* 2010. Emergence and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in the community: lessons from the study of a remote and controlled population. Journal of Infectious Diseases. 202 (4):515-523.
doi: 10.1086/654883

Lebeaux D, Barbier F, Angebault C, Benmahdi L, Ruppé E, Felix B, Gaillard K, Djossou F, Epelboin L, Dupont C, Renard M, Peroz G, Vandenesch F, Wolff M, Andremont A, Ruimy R. Evolution of nasal carriage of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in a remote population. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jan;56(1):315-23.
doi: 10.1128/AAC.00547-11. Epub 2011 Nov 7

Illustration 49 : Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (Anses Éditions, mars 2011)

La persistance environnementale de médicaments

Jérôme Labanowski (UMR 7285)

Élodie Laurent et Leslie Mondamert (UMR 7285) - Agnès Bouchez (UME 0042 Inra) – Benoit Cournoyer (UMR 5557) – Élodie Brelot (GRAIE, Université de Lyon) – Teofana Chonova – Laurence Marjolet – Romain Marti

De 2012 à 2016

Depuis l'étude réalisée par l'Anses en 2011[150], la présence de résidus de médicaments et de nombreux autres produits en lien avec les activités médicales (produits de diagnostic, mais aussi anesthésiants, désinfectants et produits d'entretien) est toujours régulièrement observée dans les milieux aquatiques ainsi que dans les ressources utilisées pour la production d'eau potable. En réponse, un Plan National sur les Résidus de Médicaments a été publié en déclinaison du Plan National Santé Environnement 2 (2009-2013) pour apporter des éléments d'aide à la décision des acteurs de l'eau. Des actions de recherches ont également émergé pour définir des options stratégiques à mener pour la réduction des sources d'émission ou pour établir des niveaux acceptables de rejet ou de traitement à appliquer. En ce sens, une vaste réflexion s'est développée autour du traitement spécifique des effluents d'établissements hospitaliers et plus largement des eaux usées urbaines. Cette hypothèse est testée dans un lieu expérimental unique en France : le site SIPIBEL, mis en place depuis 2011 dans la vallée de l'Arve :

- Traitement biologique par boues activées en filière urbaine conventionnelle (c'est-à-dire en mélangeant des eaux usées urbaines et l'effluent hospitalier)

[150] Anses-Laboratoire d'hydrologie de Nancy, *Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine*, rapport, mars 2011.

- Traitement en filière individuelle c'est-à-dire traitement séparé de l'effluent hospitalier[151].

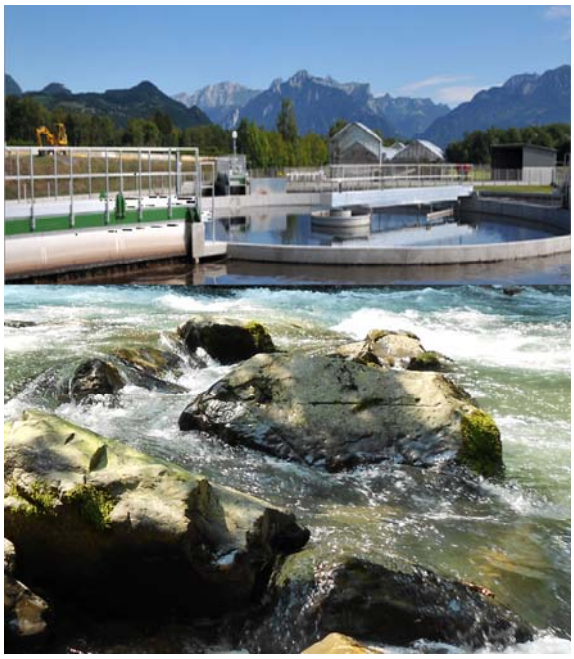


Illustration 50 : La station d'épuration SIPIBEL et la rivière d'Arve (Photomontage : CNRS/GRAIE)

Dans l'objectif de suivre l'impact des rejets de ce site, un capteur-indicateur naturel a été choisi : les communautés de microorganismes (bactéries, algues) tapissant les fonds des rivières et jouant un rôle essentiel dans les écosystèmes aquatiques - le biofilm. Les résultats obtenus en amont et en aval du site de SIPIBEL montrent l'intérêt de cette approche, notamment par la mise en évidence d'une imprégnation des biofilms par les médicaments et dans une moindre mesure par les microorganismes pathogènes et/ou porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques.

Publications issues de ce projet

Labanowski J., Laurent E., Chonova T., Bouchez A., Cournoyer B., Marjolet L., Marti R., Mondamert J. (2016). Rejets d'effluents hospitaliers : évaluation de la persistance environnementale des médicaments et des bactéries pathogènes: La démarche du projet Persist-Env. Techniques - Sciences - Methodes 06/2016; doi:10.1051/tsm/201606022

Chonova T., KECK F., Labanowski J., Montuelle B., Rimet F., Bouchez A. (2015). Separate treatment of hospital and urban wastewaters. A real scale comparison of effluents and their effect on microbial communities. Science of The Total Environment 11/2015; 542(Pt A). doi:10.1016/j.scitotenv.2015.10.161

[151] Une filière de traitement est entièrement dédiée aux effluents hospitaliers, ce qui donne la possibilité d'optimiser le traitement par boues activées pour éliminer plus spécifiquement les résidus médicamenteux.

Les souches d'*E. coli* résistantes aux antibiotiques

Alain Hartmann (Inra)

Catherine Neuwirth (CHU Dijon) – Julie Lions (BRGM) – Monique Fabre (Laboratoire départemental de la Côte d'or)

Depuis 2013, projet en cours (39 mois)

Parmi les bactéries multi-résistantes (BMR), les entérobactéries productrices de β-lactamase à spectre élargi (BLSE) [152] occupent une place croissante. Ces enzymes confèrent à la bactérie, un haut niveau de résistance à plusieurs antibiotiques de la famille des β-lactamines, comme les céphalosporines de 3ème génération qu'elles hydrolysent. Dans les années 2000, les BLSE de la famille CTX-M[153] ont émergé de façon explosive chez les entérobactéries.

Parmi les entérobactéries, c'est *Escherichia coli* (entérobactérie commensale du tube digestif de l'homme et de l'animal) qui est l'espèce la plus concernée par cette production enzymatique. De nombreuses données épidémiologiques sur la prévalence et la diversité des souches humaines d'*E.coli* productrices de CTX-M sont disponibles. Leur description chez l'animal a également fait l'objet de nombreux travaux. Cependant, il existe peu de données sur l'existence de réservoirs environnementaux pour ces souches, leur capacité à survivre dans l'environnement et en particulier dans les rivières, dans les sols et leur faune associée. En particulier, il conviendrait de déterminer la prévalence de ces souches dans les eaux usées traitées et les boues afin d'optimiser leur valorisation en agriculture dans des conditions acceptables en termes de risque sanitaire. La contamination par ces souches des sols ou des végétaux lors d'irrigation ou d'épandages pourrait, de plus, induire des risques de contamination des ressources en eau par lessivage et ruissellement.

Ce projet vise à étudier la prévalence et la caractérisation des souches d'*E.coli* productrices de BLSE de type CTX-M dans les eaux usées et les boues issues d'une quarantaine de stations d'épuration (STEP) de la région Bourgogne. Puis, il s'agira d'identifier et caractériser les voies possibles de transfert de ces souches, les rejets d'effluents traités des STEP dans les rivières pouvant avoir des conséquences sur la contamination de la faune aquatique d'eau douce (ex. poissons, invertébrés).

Enfin, les phénotypes (antibiorésistance) et les génotypes des souches d'*E.coli* productrices de BLSE isolées dans l'environnement (lors de ces deux premières étapes) seront comparés avec ceux des souches humaines responsables d'infections ou colonisant le tube digestif des porteurs sains. L'objectif sera alors de déterminer si les souches d'origine environnementale présentent des similarités avec les souches humaines.

[152] Une enzyme qui hydrolyse certaines molécules antibiotiques (les pénicillines et les céphalosporines) appartenant à la famille des β lactamines.

[153] Pour céfotaximase-Munich. Enzyme décrite en 1990 par A. Bauernfeind.

Développement d'un test rapide mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres d'*Aedes albopictus*

Anne Poinsignon (MIVEGEC Montpellier)

Franck Remoue, Emmanuel Elanga N'Dille et Denis Boulanger (MIVEGEC) - David Piquemal et Bernadette Trentin (ACOBIOM, Montpellier)

De 2013 à 2016

L'expansion rapide du moustique-tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine et son implantation durable dans les territoires d'outre-mer font craindre le déclenchement de foyers épidémiques d'arboviroses[154]. En l'absence de traitements ou de vaccins efficaces, la lutte contre les insectes *Aedes*, principalement par l'utilisation d'insecticide (ou lutte mécanique) est la seule méthode envisageable pour diminuer les densités de moustiques.

Ce projet a pour objectif principal de mettre au point un nouvel outil séro-épidémiologique destiné à évaluer, sur le terrain, l'exposition des populations humaines aux piqûres du moustique-tigre. Cette mesure peut notamment être utilisée pour tester l'efficacité des méthodes de lutte anti-vectorielle (LAV). Le test s'appuie sur la détection dans le sang humain des anticorps dirigés spécifiquement contre des protéines de la salive *d'Aedes.* Une diminution du taux de ces anticorps[155] serait associée à une réduction du contact homme-vecteur et donc à une bonne efficacité des méthodes de LAV.

Une approche immuno-protéomique, couplée à des analyses bio-informatiques, a permis d'identifier une protéine salivaire comme meilleur candidat et d'en sélectionner 3 sous-parties (= peptides) chez *Ae. aegypti* (« peptide *Aedes* 1 ») et chez *Ae. albopictus* (« peptide *Aedes* 2 et 3 ») d'après leurs caractéristiques d'immunogénicité (capacité à induire une synthèse d'anticorps chez l'homme) et de spécificité aux *Aedes* (permettant ainsi de mesurer uniquement l'exposition aux *Aedes*). La première étape du projet confirme la colonisation de nombreux territoires métropolitains par *Aedes albopictus* par la mise en évidence d'une réponse anticorps spécifique à la salive d'*Aedes albopictus* détectée chez une proportion élevée d'individus. Une variabilité importante du niveau de réponse d'un individu à l'autre a été notée, y compris à l'intérieur d'une même région.

Illustration 51 : *Aedes albopictus* femelle (Source : Michel Dukhan - IRD[156])

La validation des peptides salivaires *Aedes* 1 et 2 comme outils permettant d'évaluer l'efficacité des stratégies de LAV[157] a ensuite été entreprise.

Les individus adultes exposés aux piqûres d'*Ae. albopictus* présentaient une réponse spécifique au peptide salivaire *Aedes* 1 dont le niveau a diminué de façon significative après la mise en place de la LAV, indiquant la pertinence de cet outil sérologique.

[154] Maladie à arbovirus (de l'anglais, *arthropod-borne virus).* Appartiennent à cette catégorie les virus de la dengue, le Chikungunya et le virus Zika. Ces maladies peuvent être transmises par les piqûres de moustiques.

[155] Préalablement validés comme biomarqueurs d'exposition aux piqûres d'*Aedes*.

[156] Photothèque : www.indigo.ird.fr

[157] Mises en place précédemment sur l'île de la Réunion.

L'étape suivante consistait donc à développer ce biomarqueur sous la forme d'un test rapide et simple d'utilisation. Le concept proposé pourrait être un outil complémentaire aux méthodes de surveillance entomologique. L'utilisation directe et rapide d'un test de type « bandelette auto-réactive »[158] permettra ainsi d'évaluer au mieux l'efficacité immédiate et à plus long terme des méthodes de LAV contre *Ae. albopictus* et ainsi d'orienter au mieux les stratégies de contrôle de ce vecteur par les acteurs de la lutte en France.

[158] Aussi appelé POC (de l'anglais, *point of care*), il s'agit d'un test immuno-chromatographique à flux latéral sur bandelette conditionnée sous un format cassette. Le test se révèle négatif lorsqu'une seule bande colorée apparaît au niveau de la zone de contrôle (prouvant que le dispositif a bien fonctionné) ou se révèle positif lorsqu'en plus de la bande contrôle, une bande colorée clairement visible apparaît au niveau de la zone test.

Lutte biologique contre *Legionella pneumophila*

Julien Verdon (UMR 7267)

Sophie Lecomte (UMR 5248)

Depuis 2015, projet en cours (40 mois)

Afin de respecter les réglementations en vigueur sur *Legionella*, des traitements chimiques (biocides) ou physiques (chocs thermiques et rayonnements UV) sont employés. Les traitements thermiques sont plutôt utilisés pour des réseaux de distribution d'eau chaude sanitaire. La désinfection par les UV n'est pas utilisée pour la production d'eau potable car elle ne permet pas de maintenir un résiduel biocide dans le réseau au-delà de la station de traitement, ce qui induit des risques de prolifération dans les zones non traitées. Cette désinfection est plutôt utilisée pour le traitement d'eaux usées car elle évite le rejet de résiduels polluants à la rivière. Les biocides, souvent séparés en deux catégories (biocides oxydants et non oxydants) permettent de réduire significativement le développement des légionelles et ce, en deçà du seuil réglementaire fixé à 10^3 UFC/L[159]. Toutefois, ces traitements ne sont pas complètement efficaces et ont un impact important en santé-environnement.

La tendance actuelle est de chercher à limiter les rejets chimiques liés à ces traitements en utilisant des composés d'origine biologique qui n'ont que peu ou pas d'impact sur l'environnement et la santé humaine. Ainsi, l'utilisation de biopesticides se généralise (ex. les toxines Bt produites par *Bacillus thuringiensis*, le pyrèthre). Cependant, à ce jour, il n'existe pas encore d'alternative de ce type pour le traitement de l'eau et, *a fortiori*, pour le contrôle des légionelles.

En 2008, il a été montré que certaines bactéries issues de la même niche écologique que

[159] Unité formant colonie (nombre de colonies de légionnelles qui se développent après mise en culture sur milieu gélosé).

Legionella, dont *Pseudomonas* sp., étaient capables d'inhiber la croissance de cette dernière[160]. Bien que les bactéries du genre *Pseudomonas* apparaissent comme une source importante[161] de composés anti-*Legionella*, les molécules actives n'ont toujours pas été identifiées, à l'exception de la surfactine – un lipopeptide produit par *Bacillus subtilis* déjà connu pour ses propriétés surfactantes et anti-fongiques.

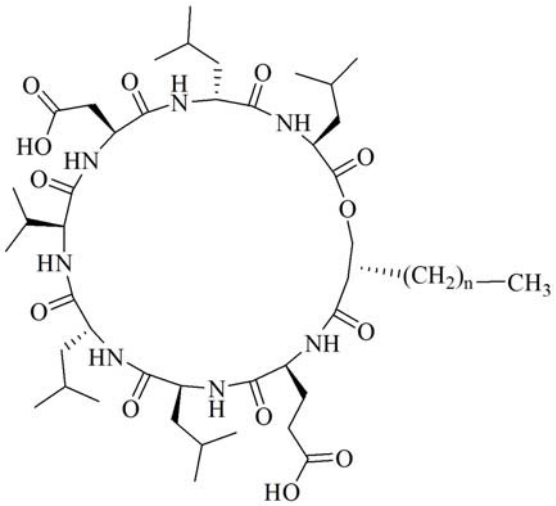


Illustration 52 : Surfactine (Source : Julien Verdon)

Les bactéries du genre *Bacillus* et *Pseudomonas* sont connues pour produire des biosurfactants présentant des propriétés tensioactives et antimicrobiennes. Parmi ceux-ci, il existe une grande variété de lipopeptides, qui présentent notamment une activité antivirale, anti-fongique, anti-protozoaire et antibactérienne. Cependant, aucune activité anti-*Legionella* ne leur a été attribuée.

Ainsi, les objectifs de ce projet sont de :

- Détecter, purifier et caractériser de nouveaux agents anti-*Legionella* naturels, produits par une collection de souches bactériennes environnementales appartenant à la même niche écologique que *Legionella*, en particulier, du genre *Pseudomonas* ;
- Sélectionner les composés les plus intéressants en termes d'activité contre *L. pneumophila* et leurs hôtes amibiens mais également les plus spécifiques ;
- Tester l'efficacité de ces composés contre des biofilms modèles et étudier leurs mécanismes d'action.

Publications issues de ce projet

Berjeaud JM, Chevalier S, Schlusselhuber M, Portier E, Loiseau C, Aucher W, Lesouhaitier O, Verdon J (2016). *Legionella pneumophila*: The Paradox of a Highly Sensitive Opportunistic Waterborne Pathogen Able to Persist in the Environment. Front Microbiol.7:486. doi: 10.3389/fmicb.2016.00486 eCollection 2016.

[160] Étude de Guerrieri et collaborateurs, 2008.
[161] 70% des isolats testés.

Retrouvez l'Appel à projets de recherche sur le site de l'Agence !

https://www.anses.fr/fr/content/appel-%C3%A0-projets-de-recherche

Illustration 53 : Examen (Source : Getty Images)

LES PATHOLOGIES NON TRANSMISSIBLES

Le développement économique et les progrès en matière d'hygiène, de prévention vaccinale, et d'usage des antibiotiques ont considérablement fait reculer la mortalité due aux maladies infectieuses au cours du XXème siècle. Même si ces dernières restent aujourd'hui encore une menace, notamment du fait de la hausse des cas d'antibiorésistance et de l'émergence de nouveaux risques, l'incidence des maladies non transmissibles dépasse désormais, depuis quelques années au niveau international, celle des maladies infectieuses.

La prévalence de maladies chroniques augmente tout d'abord du fait du vieillissement de la population, mais aussi du fait des pratiques de dépistage plus précoce et de la diminution de la mortalité liée à une meilleure prise charge thérapeutique. Le rôle de l'exposition au tabac, à l'alcool, à une alimentation non équilibrée, à la sédentarité dans le développement de pathologies chroniques est bien documenté et explique une part non négligeable de la prévalence observée d'un grand nombre de pathologies chroniques. Pour autant, ces facteurs ne suffisent pas à expliquer l'augmentation de la prévalence d'un certain nombre de pathologies chroniques. Le rôle des expositions environnementales, générales ou professionnelles, est de plus en plus mis en avant dans la genèse des maladies non transmissibles : pollution atmosphérique et maladies respiratoires, perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques, produits phytosanitaires et cancer ou maladies neurodégénératives…Parmi les pathologies chroniques concernées trois seront abordées ici :

Des affections respiratoires chroniques : l'asthme[162] et les allergies. Par exemple, la prévalence de l'asthme est estimée à près de 9% chez les enfants en France. Elle a pratiquement doublé en 15 ans. De même, la prévalence de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) a augmenté en France.

Les cancers. Des progrès sont observés avec un recul de la mortalité liée à certains cancers, notamment ceux dûs à la consommation de tabac ou d'alcool chez l'homme. Néanmoins, on assiste depuis les années 80 à une augmentation de l'incidence de certains cancers, dont les déterminants ne sont pas clairement établis (par exemple pancréas, système nerveux central, sein, prostate, testicule). Ce dernier est souvent associé à des malformations uro-génitales dans un ensemble connu sous le nom de dysgénésie testiculaire, qu'on soupçonne être dû à certaines substances chimiques.

Les troubles métaboliques. L'obésité, le syndrome métabolique et le diabète constituent une part importante de la morbidité**.** Ainsi l'obésité est en hausse (15% de la population en 2012 contre 6,1% en 1980)[163]. Elle affecte deux fois plus les classes sociales les plus défavorisées, et il y a également des disparités régionales. Il en est de même pour la prévalence du diabète (prévalence de 4,7 %, en 2013 contre 3,8% en 2006).

[162] http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France

[163] http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/obesite

LES PATHOLOGIES NON TRANSMISSIBLES

FOCUS SUR QUELQUES PROJETS

L'impact des polluants du milieu intérieur sur les allergies respiratoires

Françoise Pons (UMR 7199 CNRS/ Université de Strasbourg)

Stéphane Le Calvé (UMR 7515 CNRS/Université de Strasbourg)

De 2009 à 2012

L'air intérieur contient de nombreux polluants susceptibles de favoriser la survenue et la sévérité des allergies respiratoires. Toutefois, les effets d'un bon nombre de ces composés, seuls ou en mélange, ne sont toujours pas connus ; ils pourraient résulter d'une action sur l'épithélium respiratoire, qui joue un rôle majeur dans la défense immunitaire du poumon. Ainsi, l'objectif de ce projet était de développer un modèle cellulaire (alternatif à l'expérimentation animale) permettant de prédire l'impact de polluants de l'air intérieur sur la réponse aux allergènes.

Un système a été conçu afin d'exposer des cellules en culture à des concentrations connues, stables et reproductibles, en formaldéhyde (HCHO) et en dioxyde d'azote (NO_2), deux polluants majeurs de l'air intérieur. Ce système novateur permet des expositions uniques ou répétées, d'une durée de 30 mn à 2 h, aux polluants seuls, mais aussi à leur mélange. Il donne, de plus, la possibilité de mesurer en temps réel les concentrations de HCHO et de NO_2 tout au long de l'exposition des cellules avec une qualité de mesure rarement atteinte dans la littérature, notamment pour le HCHO.

Les effets du HCHO solubilisé[164] ont été caractérisés sur des cellules épithéliales bronchiques en mesurant différents marqueurs cellulaires et moléculaires (liés aux différentes fonctions de défense de l'épithélium respiratoire). Ce premier test a montré que le HCHO solubilisé est capable d'interférer avec l'intégrité et la fonction d'immunorégulation de l'épithélium respiratoire de manière dose- et temps-dépendante, mais que ces effets ne surviennent qu'en réponse aux expositions d'une durée de plusieurs heures (4-24 heures) à des concentrations en HCHO supérieures à 1400 µM (c'est-à-dire bien au-delà des concentrations physiologiques estimées à 70-100 µM).

Les effets du HCHO et du NO_2 gazeux ont ensuite été étudiés sur plusieurs modèles cellulaires d'épithélium respiratoire. Ces travaux montrent que :

- L'exposition unique de courte durée[165] à des concentrations élevées en HCHO et NO_2 (au regard des concentrations moyennes retrouvées en milieu intérieur) n'a pas d'effet sur l'intégrité et les fonctions d'immunorégulation de cellules épithéliales bronchiques, nasales ou alvéolaires;
- L'exposition répétée[166] au mélange HCHO et NO_2 induit en revanche des effets significatifs sur l'intégrité et la fonction d'immunorégulation de cellules bronchiques.

Ces résultats n'excluent pas, pour autant, que le HCHO et le NO_2 pris séparément puissent jouer un rôle dans les allergies respiratoires, aux concentrations classiquement mesurées en

[164] Le HCHO, disponible commercialement sous forme liquide, peut être solubilisé dans les milieux de culture cellulaire afin d'étudier sa toxicité.
[165] 30 min ou 2h.
[166] 30 min par jour pendant 4 jours consécutifs.

air intérieur, identifiant plusieurs pistes d'amélioration de notre outil d'étude de l'impact des polluants gazeux sur la santé respiratoire, dont changer le modèle cellulaire choisi pour un modèle de co-culture et faire appel à la génomique pour mettre en évidence une toxicité des polluants.

Publications issues de ce projet

Kastner PE, Casset A, Pons F. Formaldehyde interferes with airway epithelium integrity and functions in a dose- and time-dependent manner. Toxicology Letters. 2011;200(1-2):109-16.
doi: 10.1016/j.toxlet.2010.11.003

Kastner PE, Le Calvé S, Zheng W, Casset A, Pons F. A dynamic system for single and repeated exposure of airway epithelial cells to gaseous pollutants. Toxicology in Vitro. 2013;27(2):632-40.
doi:10.1016/j.tiv.2012.11.011

Asthme et infarctus du myocarde, influence du contexte de vie

Denis Bard (EHESP)

Emmanuel Rivière (ASPA, Schiltigheim) – Isabella Annesi-Maesano (UMR-S 707)

De 2011 à 2013

Les inégalités sociales de santé (ISS) sont bien documentées, mais restent en partie inexpliquées dans les pays développés. Les expositions aux polluants de l'environnement pourraient contribuer à ces ISS. La réponse des individus à une exposition environnementale n'est pas seulement le résultat des caractéristiques personnelles (niveau socio-économique inclus) mais aussi celui des influences très variées du contexte de vie[167] (niveau de violence et de stress, proximité d'aménités, de commerces et services…).

Le projet visait à tester une nouvelle approche prenant en compte le contexte de vie dans la communauté urbaine de Strasbourg.

- On a construit un indicateur de contexte de vie (ICV) à partir de nombreuses variables. Il permet de découper l'espace en petites unités spatiales spécifiques (USS) associées à un ICV homogène[168]. On a ensuite modélisé sur ces bases spatiales les expositions à la pollution atmosphérique (PM_{10}, NO_2, O_3) et le niveau socio-économique de la population.

[167] En anglais : *neighborhood*.

[168] Ce découpage se distingue de celui traditionnellement utilisé à partir des IRIS de l'INSEE. Le sigle IRIS signifie « Ilots Regroupés pour l'Information Statistique » correspond à des zones regroupant quelques milliers d'habitants. Ils ne permettent pas d'intégrer de nombreuses variables de caractérisation du contexte de vie.

- On a ensuite croisé ces données avec *i*) l'exacerbation de l'asthme[169] et *ii*) le déclenchement de l'infarctus du myocarde[170] liés à la pollution atmosphérique. Il s'agissait, pour différentes sous-populations, de calculer l'excès de risque associé à un incrément donné des concentrations de différents polluants (par exemple 10 µg/m^3)
- On a enfin comparé les analyses agrégeant les populations et expositions fondées sur les IRIS et les USS, cette seconde maille spatiale devant permettre d'agréger des groupes plus homogènes en termes de contexte de vie.

L'indicateur de contexte de vie ainsi construit sur la seule base de l'analyse des données, sans jugement *a priori* sur la nature des variables à considérer, est à ce stade le plus exhaustif de la littérature. Il est appliqué à des zones géographiques *ad hoc* (fondées sur le cadre de vie) plutôt qu'à des découpages administratifs existants. Si les résultats obtenus de cette nouvelle démarche innovante ne remettent pas en question les grandes tendances publiées, on observe des différences de sensibilité de différents groupes de population vis-à-vis des effets de santé de la pollution atmosphérique. C'est notamment le cas des femmes les plus âgées et plus défavorisées, particulièrement à risque.

Publications issues de ce projet

Kihal W, Pedrono G, Weber C, Bard D. A Novel Approach for Characterizing Neighborhood Deprivation. Epidemiology. 2011;22(1):S269. doi : 10.1097/01.ede.0000392522.44677.c7

Kihal W, Pedrono G, Weber C, Bard D. Projet PAISARC+ : pollution atmosphérique, inégalités sociales, asthme, risque cardiaque. Influence du contexte de vie. Environnement, Risques & Santé. 2011;10(3):207-210. doi: 10.1684/ers.2011.0459

Sabel CE, Kihal W, Bard D, Weber C. Creation of synthetic homogeneous neighbourhoods using zone design algorithms to explore relationships between asthma and deprivation in Strasbourg, France. Social Science and Medicine. 2013;91:110-121. doi:10.1016/j.socscimed.2012.11.018

Bard D, Kihal W, Schillinger C, Fermanian C, Ségala C, Glorion S, Arveiler A, Weber, C. Traffic-related air pollution and the onset of myocardial infarction: disclosing benzene as a trigger? A small-area case-crossover study. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e100307. doi:10.1371/journal.pone.0100307.

[169] Appels aux services médicaux d'urgence (SAMU et SOS-Médecins).

[170] Registre cardiopathies du Bas-Rhin.

Asthme en boulangerie et coiffure débutant

Denis Zmirou-Navier (Inserm U954, Nancy)

Christophe Paris et Abraham Bohadana (Inserm U954) – Jean-Louis Guéant (Inserm U724) – Amédéo Napoli (Université de Nancy) – Isabelle Thaon (CHU St Jacques, Besançon)

De 2008 à 2012

La boulangerie-pâtisserie et la coiffure sont des activités reconnues à risque d'asthme professionnel (AP). S'il était établi en 2008 que le processus inflammatoire menant à l'asthme clinique se développait tôt dans le cursus des travailleurs, ce point restait à documenter.

L'objectif de ce projet était de décrire l'évolution temporelle de l'incidence de l'AP au cours des premières années d'exposition de boulangers-pâtissiers et de coiffeurs et d'identifier les facteurs de risque (personnels, professionnels et nutritionnels) influençant cette incidence.

La première phase du projet a consisté en la mise en place d'une cohorte longitudinale rétrospective d'anciens apprentis, diplômés entre 2001 et 2006, dans les secteurs de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure (populations exposées) et dans les métiers de bouche ou de la vente (populations considérées comme non exposées aux facteurs de risque professionnels de l'asthme). Au total, 866 sujets[171] ont complété un questionnaire court sur leurs symptômes en relation avec leur travail. Parmi eux, 282 ont réalisé une visite médicale. Les résultats ont été les suivants :

- Chez les boulangers-pâtissiers et, dans une moindre mesure, chez les coiffeurs, l'incidence cumulée de l'AP (« confirmé » ou « probable ») est élevée lors des quatre premières années d'exposition ; 50% des cas d'AP observés chez les boulangers-pâtissiers sont survenus au cours des trois premières années. Cette apparition précoce se retrouve chez les coiffeurs, puisque 57% des cas d'AP sont apparus dans ce même délai (principalement des femmes).
- En revanche, ni chez les boulangers-pâtissiers ni chez les coiffeurs, une prédisposition génétique n'apparaît pas comme un facteur précipitant l'incidence de l'AP.

La deuxième phase de l'étude s'appuyait sur une étude de type cas-témoin nichée dans la cohorte, qui a permis l'exploration de certains facteurs de risque de l'AP ; elle a porté sur 31 cas « confirmés » ou « probables » et 196 témoins. Alors qu'aucune association avec les facteurs nutritionnels n'a été observée chez les boulangers-pâtissiers, l'apport alimentaire en vitamines A et D a été trouvé plus important chez les asthmatiques de la coiffure que chez les sujets témoins. Ce résultat suggère donc que l'influence de ces facteurs nutritionnels pourrait dépendre de la nature de l'exposition et, peut-être, des mécanismes de sensibilisation.

Enfin, dans le prolongement de l'étude MIBAP[172], ce projet montre que le mesurage de monoxyde d'azote exhalé peut être utilisé comme outil de repérage des sujets atteints d'AP à un stade précoce et pourrait être recommandé comme dispositif simple de dépistage dans le contexte de métiers « à risques ». Les données ainsi obtenues constituent un support au développement de campagnes de prévention, notamment pour la détection précoce de la maladie dès les premières années d'exposition.

Publications issues de ce projet

Rémen T, Coevoet V, Acouetey D-S, Guéant J-L, Guéant-Rodriguez R-M, Paris C, et al. Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-

[171] Âge moyen : 25,3 ans – 43,8% de femmes.

[172] Marqueurs d'Inflammation Bronchique de l'Asthme Professionnel, années 2005-2008.

makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study. BMC Public Health. 2010;10(1):1-11. 10.1186/1471-2458-10-206
http://www.biomedcentral.com/1471-2466/10/37.

Rémen T, Acouetey DS, Paris C, Zmirou-Navier D. Diet, occupational exposure and early asthma incidence among bakers, pastry makers and hairdressers. BMC Public Health 2012, 12:387
doi:10.1186/1471-2458-12-387

Rémen T, Acouetey DS, Paris C, Hannhard B, Poussel M, Chenuel B, Zmirou-Navier D. Atopy does not accelerate incidence of occupational asthma in the bakery, pastry and hairdressing sectors. Int J tuberculosis lung disease. 2013 (17,7): 973-981(9).

Florentin A, Acouetey DS, Rémen T, Penven E, Zmirou-Navier D, Paris C. Exhaled nitric oxide (FENO) and the screening of occupational asthma in two at risk sectors: bakery and hairdressing. Int J Tuberculosis Lung Disease, 2014. Vol 18 (6): 744-750

L'asthme chez les personnels hospitaliers et de ménage

Nicole Le Moual (Inserm U1018, actuellement U1168)

R. Nadif, R. Varraso, O. Dumas, M. Rava et F. Kauffmann (Inserm U1018) – I. Pin et V. Siroux (U823, Grenoble) – D. Choudat et C. Donnay (Hôpital Cochin) – R. Matran (CHU Lille) – JP. Zock, M. Kogevinas et S. Guerra (CREAL)

De 2009 à 2013

L'asthme est une maladie inflammatoire, complexe et hétérogène. Plus de 400 substances ont été identifiées comme pouvant intervenir dans l'asthme professionnel. Parmi les métiers exposés figurent ceux liés au nettoyage, notamment en milieu hospitalier, milieu dans lequel l'exposition professionnelle aux désinfectants ou aux produits de nettoyage est d'autant plus élevée que ces substances permettent de prévenir la survenue d'infections nosocomiales. Toutefois, l'estimation de l'exposition professionnelle est délicate et il est important d'utiliser des données objectives.

Le projet, dont l'objectif général était d'étudier le rôle des expositions, tant professionnelles que domestiques, aux produits de nettoyage ou de désinfection dans l'asthme en cherchant à préciser la place de l'inflammation, a été réalisé dans l'étude Épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA, 2047 participants)[173].

Deux méthodes d'estimation des expositions professionnelles ont été employées :

[173] L'Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA) suit des personnes atteintes d'asthme, leur famille ainsi que des témoins depuis 1991 : https://egeanet.vjf.inserm.fr/index.php/fr/

- **L'évaluation de l'exposition professionnelle par des experts**[174].

Cette approche a mis en évidence une sous-estimation de l'exposition par les personnels hospitaliers, ce qui tend à démontrer une mauvaise connaissance des produits utilisés (ex. formaldéhyde, ammoniac, alcool, composés d'ammonium quaternaire) par les intéressés.

- **La matrice emploi-exposition asthme**[175].

Cette approche est employée pour faire le lien entre un métier et une exposition à diverses substances. C'est une méthode plus globale[176] qui a permis de prendre en compte plus de sujets : 1475 adultes dans l'étude EGEA qui prend en compte un ensemble de 5416 métiers. Elle a été utilisée pour déterminer l'importance du biais de sélection[177] au travail dans l'ensemble de la vie professionnelle – mettant en évidence « l'effet du travailleur sain » tant à l'embauche qu'au cours de la vie professionnelle. Ainsi, lorsqu'un sujet souffre d'asthme (ex. depuis l'enfance), il peut naturellement éviter de pratiquer un métier qui l'expose, avec un effet plus prononcé chez les sujets ayant un diplôme universitaire. Cet « effet du travailleur sain » a un impact important car il conduit à une sous-estimation de la relation entre l'exposition et l'asthme. Nous avons néanmoins montré le rôle délétère de l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage dans l'asthme et l'activité de la maladie (sévérité, symptômes) notamment chez les femmes qui travaillent en milieu hospitalier.

De plus, les associations entre l'asthme et l'exposition à des produits de nettoyage ou des désinfectants ont pu être étudiées chez 683 femmes, sous l'angle de l'exposition domestique. Des associations positives et significatives ont été observées pour les femmes utilisant au moins deux sprays par semaine à domicile et la présence d'asthme (notamment, dans le cas de formes sévères) et l'inflammation des voies aériennes. Nos résultats suggèrent aussi le rôle néfaste de l'utilisation régulière d'eau de javel dans l'asthme non allergique. Chez les hommes, une telle association n'a pas été trouvée, ce qui peut s'expliquer par une degré d'exposition moindre. Nos résultats suggèrent que l'exposition tant au travail qu'à domicile aux produits de nettoyage pourrait représenter un problème majeur de santé publique, notamment chez les femmes. Il serait important de mettre en place des mesures de prévention.

[174] À partir des informations recueillies par questionnaire sur l'activité professionnelle (métier, industrie, tâches…).

[175] Matrice emploi-exposition Asthme disponible pour les codes ISCO88 et SOC-91. Cet outil permet d'estimer les risques professionnels, notamment à des nuisances à risque pour l'asthme (asthmogènes) dans des études en population générale et peut être téléchargé gratuitement par des scientifiques : http://asthmajem.vjf.inserm.fr/

[176] On regarde chaque situation individuelle de manière moins détaillée.

[177] Biais du à la manière dont en sélectionne les sujets. On sélectionne une population de travailleurs, on obtient une population qui diffère de la population générale.

Publications issues de ce projet

Donnay, C., M. A. Denis, R. Magis, J. Fevotte, N. Massin, O. Dumas, I. Pin, D. Choudat, F. Kauffmann, et N. Le Moual. 2011. Under-estimation of self-reported occupational exposure by questionnaire in hospital workers. Occupational and Environmental Medicine. 68 (8):611-617.
doi: 10.1136/oem.2010.061671

Dumas, O., C. Donnay, D. J. Heederik, M. Hery, D. Choudat, F. Kauffmann, and N. Le Moual. 2012. Occupational exposure to cleaning products and asthma in hospital workers. Occupational and Environmental Medicine. 69 (12):883-889.
doi: 10.1136/oemed-2012-100826

Dumas, O., F. Kauffmann, and N. Le Moual. 2013a. Asthme et expositions aux produits de nettoyage. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 74 (2):117-129.
doi:10.1016/j.admp.2012.12.014

Dumas, O., N. Le Moual, V. Siroux, D. Heederik, J. Garcia-Aymerich, R. Varraso, F. Kauffmann, and X. Basagana. 2013b. Work related asthma. A causal analysis controlling the healthy worker effect. Occupational and Environmental Medicine. 70 (9):603-

610.
doi: 10.1136/oemed-2013-101362

Dumas, O., V. Siroux, F. Luu, R. Nadif, J. P. Zock, F. Kauffmann, and N. Le Moual. 2014. Cleaning and asthma characteristics in women. American Journal of Industrial Medicine. 57 (3):303-311.
doi: 10.1002/ajim.22244

Dumas, O., L. A. Smit, I. Pin, H. Kromhout, V. Siroux, R. Nadif, R. Vermeulen, D. Heederik, M. Hery, D. Choudat, F. Kauffmann, and N. Le Moual. 2011. Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? European Respiratory Journal. 37 (5):1043-1049.
doi: 10.1183/09031936.00057610

Le Moual, N., B. Jacquemin, R. Varraso, O. Dumas, F. Kauffmann, and R. Nadif. 2013. Environment and asthma in adults. La Presse Médicale. 42 (9 Pt 2):e317-e333.
doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.010

Le Moual, N., R. Varraso, V. Siroux, O. Dumas, R. Nadif, I. Pin, J. P. Zock, and F. Kauffmann. 2012. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. European Respiratory Journal. 40 (6):1381-1389.
doi: 10.1183/09031936.00197611

Zock, J. P., D. Vizcaya, and N. Le Moual. 2010. Update on asthma and cleaners. Current Opinion in Allergy and Clinical ImmunologyCurrent Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 10 (2):114-120.
doi: 10.1097/ACI.0b013e32833733fe

Le Moual N, Rava M, Siroux V, Matran R, Nadif R. Use of household cleaning products, exhaled nitric oxide and lung function in females. The European respiratory journal. 2014; 44:816-8.
doi: 10.1183/09031936.00213813.

Rava M, Le Moual N, Dumont X, Guerra S, Siroux V, Jacquemin B, Kauffmann F, Bernard A, Nadif R. Serum club cell protein 16 is associated with asymptomatic airway responsiveness in adults: Findings from the French epidemiological study on the genetics and environment of asthma. Respirology. 2015;20:1198-205.
doi: 10.1111/resp.12609.

Dumas O, Matran R, Zerimech F, Decoster B, Huyvaert H, Ahmed I, Le Moual N, Nadif R. Occupational exposures and fluorescent oxidation products in 723 adults of the EGEA study. The European respiratory journal. 2015; 46:258-61.
doi: 10.1183/09031936.00177614.

Matulonga B, Rava M, Siroux V, Bernard A, Dumas O, Pin I, Zock JP, Nadif R, Leynaert B, Le Moual N. Women using bleach for home cleaning are at increased risk of non-allergic asthma. Respiratory medicine. 2016; 117:264-71.
doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.019.

Les BPCO ou bronchopneumopathies chroniques obstructives

Pascal Andujar (CHI Créteil)

Patrick Brochard (CHU Bordeaux) – Bénédicte Clin-Godard (CHRU Caen) – Antoine Gislard (CH Le Havre) – Christophe Paris (CHU Nancy) – Paul Frimat (CHRU Lille) – Bernard Cherubini (ISPED, Bordeaux)

Depuis 2013, projet en cours (42 mois)

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie pulmonaire chronique très fréquente, d'apparition insidieuse et d'évolution lentement progressive, pouvant devenir très invalidante et grave jusqu'à engager le pronostic vital. En effet, celle-ci peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique sévère. La Direction générale de la Santé estime à 3,5 millions le nombre de personnes concernées en France. Cette maladie a la particularité d'être souvent diagostiquée tardivement, après 40 ans. La BPCO recouvre trois entités : la bronchiolite chronique obstructive, la bronchite chronique et l'emphysème[178].

Bien qu'il ait été établi que le tabagisme était le principal facteur étiologique de la BPCO, il est désormais bien admis que des expositions professionnelles à des gaz, poussières, vapeurs et fumées dans certains secteurs professionnels[179] sont d'authentiques facteurs de risque de survenue ou d'aggravation d'une BPCO. En effet, les BPCO d'origine professionnelle ouvrent exceptionnellement droit à une retraite anticipée dans le cadre réglementaire actuel. Or, il existe d'après le rapport Diricq en 2011[180], un contraste très

[178] À l'exclusion de l'emphysème para-cicatriciel.

[179] Mines, BTP, sidérurgie, textile, agriculture céréalière, élevage de porcs, production laitière, etc.

[180] L'article L. 176-2 du code de la sécurité sociale prévoit qu'une commission remette tous les trois ans un rapport évaluant le coût réel pour la

important entre le nombre annuel de cas incidents de BPCO professionnelles, estimé entre 75.000 et 112.500 cas en France et le nombre très faible de cas reconnus en maladie professionnelle, susceptibles de bénéficier de cette retraite anticipée (quelque dizaine de cas par an, tous régimes de protection sociale confondus).

Une meilleure évaluation de la pénibilité liée à l'exposition à des aérocontaminants dans le cadre réglementaire de la pénibilité aux agents chimiques dangereux est donc nécessaire. Il s'agit, en particulier, de disposer d'outils d'évaluation de la pénibilité, utiles pour aider le médecin du travail, les partenaires sociaux ou les pouvoirs publics en cas de maintien dans l'emploi ou pour statuer sur des cas ou la mise en retraite anticipée est envisagée.

L'objectif principal de ce projet est d'analyser l'impact socio-professionnel des BPCO professionnelles en utilisant deux approches complémentaires :

- Une approche cas-témoins en étudiant l'ensemble des données recueillies dans le cadre du programme « BPROFETIO »[181] pour les cas et en recrutant parallèlement des sujets témoins. Il s'agissait pour les cas et les témoins de comparer des changements de poste de travail exposant ou non exposant à des aérocontaminants, des reclassements professionnels, des mises en invalidité, des départs en retraite précoce, des licenciements.

- Une approche qualitative avec une analyse exhaustive par une méthodologie inspirée de la technique du recueil de « récits de vie », « histoires de vie » ou de la carrière professionnelle d'une fraction représentative de patients issus de la cohorte « BPROFETIO ».

Premiers résultats :

L'approche qualitative a permis de spécifier l'impact de la BPCO sur le travail, entendu selon deux dimensions : le maintien dans l'emploi et l'activité professionnelle (accomplissement des tâches). Soixante-neuf entretiens semi-directifs avec des patients atteints de BPCO et suivis dans le cadre hospitalier ont été effectués. Ainsi, l'expérience de la BPCO au travail apparait problématique pour le travailleur, parce qu'elle relève de phénomènes diffus et progressifs, qui ne s'imposent pas toujours à la conscience du patient. L'apparente continuité des carrières professionnelles déclarées masque des stratégies construites par les patients et leur entourage professionnel, pour « faire avec » la BPCO. Il s'agit de stratégies de maintien dans l'emploi et de masque des difficultés, ainsi que de stratégies visant à accomplir des activités quotidiennes de travail, par des ajustements pragmatiques la plupart du temps informels (modulation du temps de travail, des tâches à réaliser, recours à un tiers ou ajustement des processus de réalisation des tâches).

Publications issues de ce projet

Monneraud L, Brochard P, Raherison C, Housset B, Andujar P. Expérience de maladie chronique et vie professionnelle : les ajustements professionnels des travailleurs atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Sci soc Sante. 2016;34(1):39-63.

branche maladie de la sous-déclaration des accidents du travail et des maladies professionnelles. Celui cité ici est consultable sur Internet :
http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/11_diricq.pdf

[181] Le programme BPROFETIO est un programme de recherche multicentrique débuté en 2010 et financé par l'Anses (CRD 2009-28 à 33), consistant à rechercher systématiquement des facteurs professionnels chez les sujets BPCO en population générale.

Cancers respiratoires, expositions professionnelles et inégalités sociales

Gwenn Menvielle (iPLESP, Inserm-UPMC)

Isabelle Stücker (CESP, Inserm)

De 2009 à 2012

En France, les cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures[182] (VADS) sont parmi les cancers les plus fréquents chez les hommes et ils sont en forte augmentation chez les femmes. Les principaux facteurs de risque de ces cancers sont le tabac pour le cancer du poumon, et le tabac et l'alcool pour les cancers des VADS. Les expositions professionnelles sont aussi des facteurs de risque importants pour ces cancers. À partir de l'étude Icare, qui inclut plus de 9.000 personnes avec des informations détaillées sur leurs caractéristiques sociodémographiques et comportementales ainsi que leur histoire professionnelle, ce projet avait pour objectif de mieux comprendre les causes de la survenue d'un cancer respiratoire.

Le premier objectif était l'étude d'interactions possibles entre la consommation d'alcool et de tabac et l'exposition professionnelle à divers cancérogènes sur le risque de développer un cancer des VADS. Les analyses ont principalement porté sur le cancer du larynx et ont montré que l'effet conjoint de la consommation d'alcool et de l'exposition à l'amiante sur le risque de cancer du larynx était additif. Au contraire, l'effet conjoint de la consommation de tabac et de l'exposition à l'amiante ou des trois expositions combinées (alcool, tabac et amiante) était plus qu'additif. Ainsi, un nombre de cas de cancers du larynx important est attribuable à l'effet conjoint de ces trois expositions. Nos résultats soulignent l'importance de la prévention parmi les travailleurs exposés à l'amiante (par exemple dans la construction).

On observe une forte association entre le risque de développer un cancer du poumon ou des VADS et la position socioéconomique des individus. Toutefois, des différences de consommation de tabac et d'alcool en fonction de la position socioéconomique ne permettent pas d'expliquer à elles seules cette association. Les expositions professionnelles pourraient également contribuer.

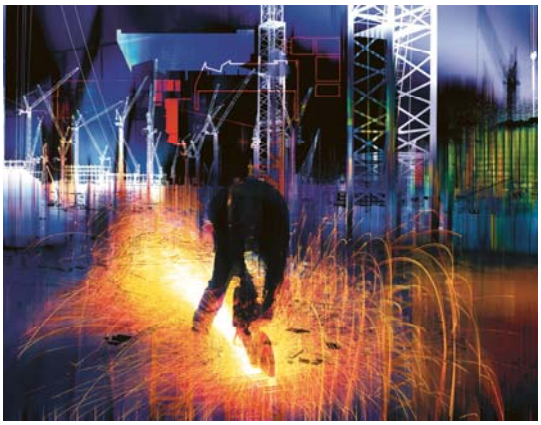


Illustration 54 : Expositions professionnelles et inégalités sociales (Source : Getty Images)

Le deuxième objectif de ce projet était l'étude du rôle des consommations de tabac et d'alcool et des expositions professionnelles à divers cancérogènes dans les inégalités sociales de survenue des cancers respiratoires. Nos analyses ont montré que le risque de développer un cancer du poumon était plus élevé chez les hommes peu diplômés par rapport aux diplômés du supérieur. La part de ces inégalités médiées par la consommation de tabac varie selon le niveau d'études, de 22% (niveau d'études primaire) à 31% (niveau Bac). Les expositions professionnelles à l'amiante, à la silice et aux fumées de diesel contribuent de façon importante à ces inégalités. Au total, cette contribution est proche de celle du tabac pour les hommes ayant un niveau d'études inférieur au Bac (contribution autour de 20%). Ainsi, les politiques de santé publique visant à lutter contre les inégalités sociales dans le domaine du cancer ne doivent pas uniquement se concentrer sur les comportements individuels (ex. activité physique, alcool, tabac) mais doivent aussi nécessairement prendre en

[182] Cavité buccale, cavités naso-sinusiennes, larynx et pharynx.

compte les expositions professionnelles à des cancérogènes.

Publications issues de ce projet

G. Menvielle, A. Fayossé, L. Radoï, F. Guida, M. Sanchez, M. Carton, D. Cyr, A. Schmaus, S. Cénée, J. Fevotte, P. Delafosse, I. Stücker, D. Luce, and the ICARE study group. *The joint effect of asbestos exposure, tobacco smoking and alcohol drinking on laryngeal cancer risk. Evidence from the French population-based case-control study ICARE.* Occup Environ Med, 2016. **73**(1): p. 28-33.

G. Menvielle, J. Franck, L. Radoi, M. Sanchez, J. Févotte, A.V. Guizard, I. Stücker, D. Luce, and the ICARE study group. *Quantifying the mediating effects of smoking and occupational exposures in the relation between education and lung cancer.* Eur J Epidemiol, 2016 epub.

Guida F, Paget-Bailly S, Lamkarkach F, Gaye O, Ducamp S, Menvielle G, et al. Risk of lung cancer associated with occupational exposure to mineral wools: updating knowledge from a french population-based case-control study, the ICARE study. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2013;55(7):786-795.
doi: 10.1097/JOM.0b013e318289ee8b

Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, Matrat M, Fevotte J, Cenee S, *et al.* Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2011;53(9):1068-1077.
doi: 10.1097/JOM.0b013e318229ab2e

Matrat M, Guida F, Céné S, Fevotte J, Carton M, Cyr D, *et al.* Occupational Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer: A Dose-Response Relationship Hidden by Asbestos Exposure Adjustment? The ICARE Study. Journal of Cancer Epidemiology. 2015;2015:e879302.
doi: 10.1155/2015/879302

Matrat M, Guida F, Papadopoulos A, Cénée S, Fevotte J, Cyr D, *et al.* Fumées d'échappement de moteurs diesel, cause de cancer broncho-pulmonaire professionnel. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2012;73(3):590.
doi:10.1016/j.admp.2012.03.708

Paget-Bailly S, Guida F, Carton M, Menvielle G, Radoi L, Cyr D, *et al.* Occupation and head and neck cancer risk in men: results from the ICARE study, a French population-based case-control study. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2013;55(9):1065-1073.
doi: 10.1097/JOM.0b013e318298fae4

Papadopoulos A, Guida F, Cenee S, Cyr D, Schmaus A, Radoi L, *et al.* Cigarette smoking and lung cancer in women: results of the French ICARE case-control study. Lung Cancer. 2011;74(3):369-377.
doi: 10.1016/j.lungcan.2011.04.013

Cancer colique et amiante

Christophe Paris (Université de Rennes 1 et Inserm U1085)

Pilar Galan (UFR SMBH, Bobigny) – Patrick Brochard (ISPED, Bordeaux) – Marc Letourneux (Inserm ERI3, Caen) – Jean-Claude Pairon (CHI Créteil)

De 2009 à 2014

En 2000, on estimait à 36.600 environ le nombre de nouveaux cas de cancers coliques (ou colorectaux) en France, dont près de 20.000 chez les hommes. Si les principaux facteurs de risque du cancer du côlon reposent avant tout sur les antécédents personnels[183], plusieurs études ont été consacrées à l'hypothèse d'une relation entre cancer colique et amiante avec des résultats divergents. Ainsi, le Centre international de recherche sur le cancer indiquait en 2009 que les données épidémiologiques suggéraient l'existence d'une association entre amiante et cancer colique mais que celles-ci étaient toutefois trop limitées pour apporter une conclusion définitive.

La mise en place de la cohorte ARDCO[184] offrait l'opportunité d'apporter des éléments de réponse à cette hypothèse de recherche. Les principaux objectifs de ce projet étaient d'évaluer l'incidence et la mortalité par cancer du côlon et du rectum, et plus généralement des cancers digestifs, selon :

[183] Antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou familiaux de cancer colorectal.

[184] La cohorte ARDCO (*Asbestos-Related Diseases Cohort*) fait suite au programme multirégional de surveillance post-professionnel « amiante » ; elle comporte 16.149 sujets qui ont demandé à bénéficier de ce dispositif de surveillance - ce qui permet de disposer de données validées sur l'exposition à l'amiante, en particulier sur l'estimation des indices cumulés d'exposition.

- Les facteurs de risque et en particulier, les caractéristiques de l'exposition à l'amiante ;
- La présence de plaques pleurales ou d'anomalies interstitielles en tomodensitométrie thoracique (TDM)[185] ;
- Les habitudes alimentaires des patients.

Compte-tenu des effectifs et de la durée du suivi, cette étude est une des plus importantes de la littérature internationale.

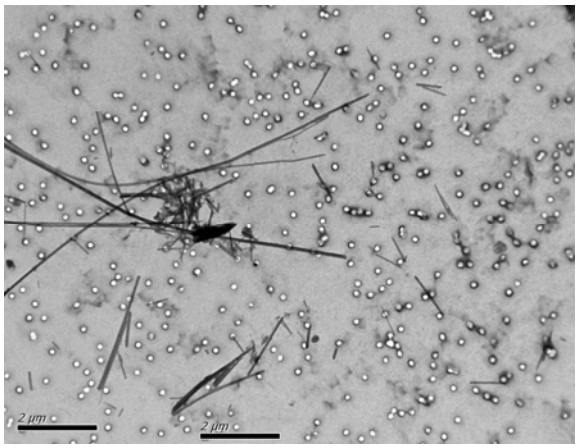


Illustration 55 : Fibres d'amiante (Source : Getty Images)

Les principaux résultats sont :

- On observe une relation dose réponse significative entre l'incidence du cancer du côlon et l'exposition cumulée à l'amiante (HR 1.14 [1.04-1.26], ainsi que pour une latence comprise entre 20 et 40 ans (HR 4.67 [1.92-11.46], après ajustement sur le tabagisme. La prise en compte des principaux facteurs de risque du cancer du côlon ne permet de retrouver que l'association avec une latence entre 20 et 40 ans (HR 11.45 [1.21-108.44], mais les effectifs sont plus limités.
- Pour l'incidence du cancer du rectum, il n'est pas retrouvé d'association avec l'exposition cumulée à l'amiante, mais une relation significative avec une latence comprise entre 20 et 40 ans est à nouveau observée. Il faut toutefois noter que les effectifs de cancer sont faibles, ne permettant pas de conclure avec certitude.

La présence de plaques pleurales semble constituer un facteur de risque du cancer du côlon et du cancer de l'œsophage, sans que l'on puisse retenir d'explications évidentes (sous-estimation de l'exposition, nature des fibres…). Des analyses complémentaires sont en cours.

[185] Outil de référence pour le dépistage des affections non malignes de l'amiante.

Cancers du testicule et expositions précoces

Virginie Chasles (EA 4129, Lyon)

Béatrice Fervers, Rémy Béranger, Jeffrey Blain et Élodie Faure (Unité Cancer et Environnement, Lyon) – Dr Joachim Schuz (Circ, Lyon) – Dr Aude Flechon et Dr Helen Boyle (Département Oncologie médicale, Lyon) – Dr Barbara Charbotel (Université Lyon 1)

Étude pilote, de 2010 à 2012

Le cancer du testicule (tumeurs germinales du testicule ou TGCT) représente la forme de cancer la plus fréquente chez les hommes jeunes[186] et son taux d'incidence n'a cessé d'augmenter, passant de 3,4 à 6,7 cas pour 100.000 personnes entre 1980 et 2008. Les hypothèses actuelles s'orientent vers le rôle de facteurs environnementaux agissant au cours de la vie fœtale, avec un focus particulier sur les pesticides et les perturbateurs endocriniens. Cependant, au moment où le projet a été lancé, que ce soit en France ou à l'étranger, très peu d'études avaient été réalisées sur les facteurs de risques environnementaux reliés aux phénomènes qui se produisent *in utero*.

Dès lors que l'on aborde des domaines sensibles tels que la fertilité et la sexualité des sujets, le recrutement d'une population masculine de 18 à 45 ans semble délicat – cette population étant plus difficile à approcher et à motiver. D'autre part, les expositions considérées sont anciennes et peuvent être difficiles à reconstituer.

Aussi une étude pilote a-t-elle été conduite en région Rhône-Alpes, pour préparer la mise en place d'une étude cas-témoins française visant à étudier les expositions environnementales aux pesticides pendant les périodes de développement de l'enfant et leur éventuel lien avec le TGCT. L'objectif en était de définir les approches les plus pertinentes pour le recrutement des sujets en France et pour l'évaluation des expositions.

De septembre 2011 à avril 2012, 150 sujets de la région Rhône-Alpes ont été approchés pour tester différents modes de recrutement : 58 cas dans un centre de lutte contre le cancer et 92 témoins dans une maternité régionale. Avec l'accord de ces derniers, les mères (ou le plus proche parent vivant) étaient aussi contactées pour participer à l'étude pour le volet exposition. Au final, 28 cas (48%) et 22 témoins (24%) ont accepté de participer ainsi que 67% des mères contactées par courrier.

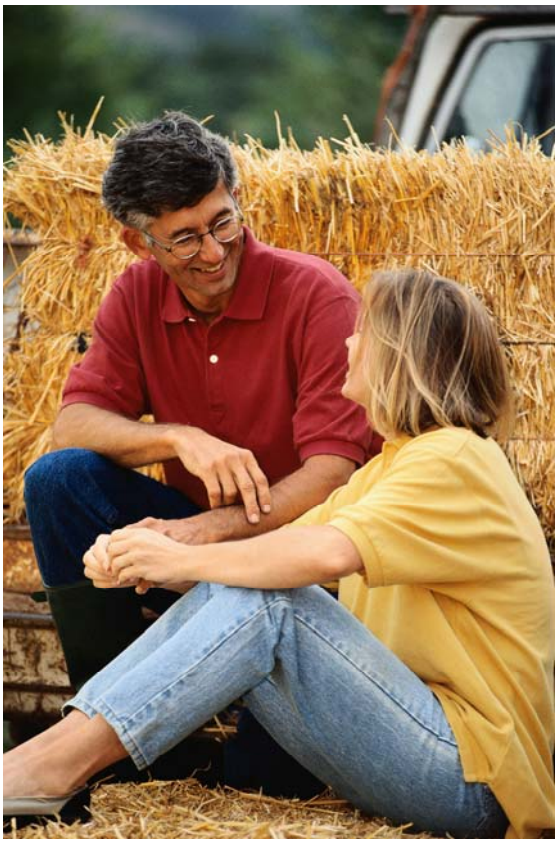


Illustration 56 : Exposition environnementale aux pesticides (Source : Getty Images)

Cette approche a permis de recueillir, de manière satisfaisante, l'ensemble des données nécessaires à l'évaluation des risques : identification précise des métiers, géolocalisation des adresses. Une autre difficulté concernait précisément l'évaluation des expositions environnementales pendant la période périnatale : comment reconstituer

[186] De 15 à 45 ans.

l'historique résidentiel, plusieurs décennies après ? Même si la précision du géocodage semble dépendante du niveau d'urbanisation, 82% des adresses sont considérées comme précises : logements des sujets occupés avant l'âge de 18 ans, logements des parents au moment de la grossesse et l'année précédant celle-ci, adresses des établissements scolaires fréquentés pendant l'enfance, etc. Ces informations, croisées avec les bases de données environnementales existantes confirment la possibilité de concevoir un système d'information géographique (SIG) de manière rétrospective sur plusieurs décennies ; elles valident cette approche novatrice cas-témoins pour étudier l'impact des expositions précoces (*in utero*) sur les cancers du testicule.

Publications issues de ce projet

Béranger R, Blain J, Baudinet C, Faure É, Fléchon A, Boyle H, et al. Tumeurs germinales du testiculeet expositions précoces aux pesticides: étude pilote TESTEPERA. Bulletin du Cancer. 2014;101(3):225-235. http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2014.1901

Cancers de la prostate, les facteurs de risque (étude EPICAP)

Florence Menegaux (Équipe Cancer et environnement, CESP, Inserm U1018)

Brigitte Trétarre (Registre Tumeurs Hérault) – Xavier Rébillard (ARCOU Hérault) – Pierre Laurent-Puig (Inserm U1147) – Pierre-Jean Lamy (LaboSud, Montpellier) – Géraldine Cancel-Tassin (CeRePP) – Damien Léger (Centre du sommeil et de la vigilance, AP-HP)

Recueil de données, de 2012 à 2014

Le cancer de la prostate est le plus fréquent avec, en France, 58.200 nouveaux cas estimés par an en 2012, devant le cancer du poumon (28.200 nouveaux cas) et le cancer colorectal (23.200 nouveaux cas)[187]. C'est le troisième cancer en termes de mortalité avec 8.900 décès estimés. Depuis les années 1990, une augmentation de son incidence est observée, dans la plupart des pays occidentaux, en partie du fait du vieillissement de la population[188] et de l'intensification du dépistage par un dosage du PSA[189].

Certains facteurs de risque sont aujourd'hui connus, comme l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate. Néanmoins, malgré une morbidité et une mortalité importantes, les causes de cette maladie restent largement inexpliquées. Il existe des variations géographiques et ethniques d'incidence très importantes. Aux

[187] InVS, *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012* (à partir des données des registres des cancers du réseau Francim).

[188] Plus de 80% des cancers de la prostate sont diagnostiqués chez des hommes de plus de 65 ans avec un âge moyen au diagnostic d'environ 72 ans (Rebillard et al. 2003).

[189] Pour « *Prostatic Specific Antigene* ». Le PSA est une substance chimique, spécifique de la prostate. Elle n'est fabriquée que par cette glande et son dosage (*via* une simple prise de sang) permet d'évaluer son état.

États-Unis, des études ont démontré que les taux d'incidence de cancers de la prostate chez les migrants asiatiques étaient plus élevés que ceux de leur pays d'origine, suggérant que des facteurs environnementaux et professionnels pouvaient jouer un rôle dans l'étiologie de cette maladie. Cette hypothèse va dans le sens d'études épidémiologiques qui ont suggéré que certains facteurs de risque, comme les perturbateurs endocriniens, les pesticides (notamment, les organochlorés), les solvants, les HAP, les horaires décalés et le travail de nuit, pouvaient jouer aussi un rôle dans la survenue des cancers de la prostate.

Dans ce contexte, les équipes de ce projet ont cherché à comprendre le rôle des facteurs environnementaux, professionnels et génétiques dans l'apparition de ces cancers. Pour cela, une étude cas-témoins a été réalisée en population générale dans le département de l'Hérault. Elle portait sur un effectif de :

- 820 nouveaux cas diagnostiqués en 2012-2013 chez des hommes de moins de 75 ans[190] ;
- 880 témoins, c'est-à-dire des patients indemnes du cancer de la prostate[191].

Le projet lui-même visait à recruter les sujets et à recueillir des données. Les cas et les témoins ont été interrogés par des infirmières en face-à-face ; les données anthropométriques sont enregistrées (ex. poids, taille). D'autre part, des prélèvements de sang (ou à défaut de salive) sont aussi recueillis pour les cas et les témoins. Au final, le recueil de l'ensemble de ces données devrait permettre d'identifier de possibles facteurs modifiables (c'est-à-dire sur lesquels on peut agir) dans les cancers de la prostate. Du fait de la forte incidence de ces cancers en France, leur éviction permettrait à un nombre non négligeable d'hommes d'être épargnés par cette maladie.

[190] L'inclusion des patients dans l'étude se fait uniquement avec leur consentement ; seuls les cas de cancer confirmés histologiquement sont inclus dans l'étude.

[191] Ces témoins servent de « référence », choisis pour correspondre aux cas, par exemple en termes d'âge.

Publications issues de ce projet

Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, Mulot C, Laurent-Puig P, Iborra F, Leizour B, Thuret R, Lamy PJ, Rébillard X, Trétarre B and the EPICAP Study Group. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. BMC Cancer 2014; Feb 19;14(1):106

L'exposition maternelle au BPS, comparaison avec le BPA

Bernard Portha (Université Paris Diderot et CNRS, UMR 8251)

Jamileh Movassat (UMR 8251) – Laurent Debrauwer (UMR 1331)

De 2014 à 2015

Interdit depuis janvier 2015 dans tous les contenants alimentaires en France, le bisphénol A (BPA) est désormais remplacé par d'autres bisphénols, dont le bisphénol S (BPS), présent dans un grand nombre de produits de consommation courante. Il est d'ailleurs retrouvé dans les urines de 80% de la population générale. Ces produits contenant du BPS peuvent donc être labellisés « sans BPA », bien que l'on ne dispose d'aucune donnée quant à l'innocuité de ce substitut. Or, on sait que le BPS a une activité œstrogénique analogue à celle du BPA. Devant l'absence de données concernant le BPS, il paraît judicieux d'évaluer l'impact de cette molécule sur un modèle expérimental (rat) et de le comparer avec celui du BPA.

Sur la base des études publiées sur le BPA, l'effet de l'exposition maternelle au BPS a été évalué sur la croissance globale et le métabolisme glucidique de la mère gestante et de sa descendance (F1). D'autre part, pour caler l'étude des effets sur des expositions réalistes, les concentrations sériques en BPS[192] et BPA ont été mesurées chez les mères[193] et chez les descendants[194]. Dans chaque groupe, ont aussi été évalués le phénotype métabolique maternel et fœtal.

Les résultats obtenus sont clairs :

- On observe chez les rats exposés au BPS que l'exposition fœtale et néonatale induit des perturbations subtiles du métabolisme glucidique et de sa régulation par l'insuline. Ces résultats sont inédits en ce qui concerne le BPS.
- Ces perturbations sont en tous points analogues à celles induites par le BPA et en cela, on confirme globalement les données publiées par d'autres scientifiques sur les effets métaboliques de l'exposition précoce au BPA.

Le projet était aussi construit pour comprendre les mécanismes d'actions de ces substances qui mènent aux anomalies observées du métabolisme glucidique. Pour le BPS, comme pour le BPA, on observe chez les rats adultes F1 (12 semaines) le maintien d'une tolérance glucidique normale, mais cela ne signifie pas pour autant que l'homéostasie insulinique soit normale. En effet, l'effet de l'insuline est diminué et la tolérance glucidique n'est maintenue qu'au prix d'une augmentation de la sécrétion d'insuline. Reste à savoir si cette réponse adaptative inédite se maintient ou disparaît avec le vieillissement des animaux. Ces modèles pourraient donc représenter des modèles potentiels de pré-diabète.

Pour conclure, les questions de santé publique soulevées par l'exposition maternelle au Bisphénol A sont tout aussi pertinentes lorsque l'on se réfère cette fois-ci au BPS, substance non interdite, souvent utilisée comme substitut au BPA.

[192] Mise au point pour la première fois d'un dosage sérique.

[193] Juste avant l'accouplement et au 18ème jour de la gestation.

[194] Fœtus à E18, et adultes à 12 semaines.

Polluants organiques persistants et risque de diabète de type 2

Jérémie Botton (Inserm UMR 1153, Univ. Paris-Saclay)

Odile Poulain-Godefroy (CNRS UMR 8199) – Rémy Slama (Inserm U1029) – Xavier Coumoul (Inserm UMR-S 1124, Univ. Paris Descartes)

Depuis 2014, projet en cours (39 mois)

Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus répandue chez l'adulte. Les principaux facteurs de risque sont les antécédents familiaux de diabète, le surpoids ou l'obésité, auxquels s'ajoutent l'âge, le sexe, la sédentarité, une alimentation hypercalorique et le tabagisme. Cependant, l'augmentation rapide de l'incidence du diabète de type 2 ne peut être expliquée par ces seuls déterminants. L'hypothèse d'un rôle des contaminants environnementaux dans le développement des pathologies métaboliques est probable.

Ainsi, des études chez l'animal ont mis en évidence un effet des polluants organiques persistants[195] (POP) sur le métabolisme glucidique. Bien que ces composés aient été, soit retirés du marché, soit limités en terme d'exposition vis-à-vis des populations, et que, par conséquent, l'exposition ait diminué au cours des dernières décennies, on les trouve toujours en quantité mesurable dans les échantillons environnementaux et humains, en raison de leur persistance (7 ans par ex. pour le DDT, interdit aujourd'hui dans la plupart des pays). Or, on connaît peu les risques de ces contaminants sur les pathologies métaboliques.

Des études épidémiologiques transversales et quelques études prospectives en population générale semblent généralement mettre en évidence des associations entre POP et diabète, mais le niveau de preuve est encore discuté, en raison de l'ampleur incertaine du risque et d'un mécanisme d'action qui reste à clarifier. Ces études portent essentiellement sur des données américaines avec peu d'études européennes et aucune étude française.

L'objectif principal de ce projet est d'étudier les relations entre l'exposition à des POP et le risque de diabète de type 2 par une approche à la fois épidémiologique et mécanistique. À partir des données de la cohorte prospective française D.E.S.I.R.[196] portant sur les déterminants du diabète, nous étudions l'association entre les niveaux sanguins de POP et le risque de diabète ; l'interaction moléculaire des POP sera étudiée sur des modèles cellulaires proches des hépatocytes par une approche innovante à la fois transcriptomique et fonctionnelle avec l'étude des effets métaboliques, en particulier inflammatoires. Les POP choisis pour cette étude mécanistique seront ceux dont la présence a été associée au risque de diabète.

Outre la recherche de mécanismes, une des originalités de ce projet sera d'analyser également, pour la première fois, le rôle éventuel d'une perte de poids chez l'homme. Une des hypothèses envisagées est qu'une perte de poids importante pourrait entraîner un relargage des POP du tissu adipeux vers la circulation sanguine et exercer des effets métaboliques.

[195] Les POP comprennent beaucoup d'insecticides organochlorés (comme le DDT, son principal métabolite le DDE, la dieldrine...) et plusieurs produits chimiques industriels (comme les PCB, les dioxines, les dibenzofuranes polychlores…).

[196] Données épidémiologiques sur le syndrome d'insulino-résistance.

L'identification des « *produits alzheimerigènes* »

Laurent Meijer (Manros Therapeutics, Roscoff)

Hervé Galons (Université Paris-Descartes, UMR 8151)

De 2014 à 2016

La maladie d'Alzheimer (MA) touche 25 millions de personnes dans le monde : 5,3 millions en Europe, dont plus de 870.000 en France. Il est généralement admis que certaines formes de peptides amyloïdes Aß sont la cause directe de la neurodégénérescence et du déclin cognitif associés à la MA. Ainsi, la production élevée du peptide Aß-42[197] , l'une des espèces les plus toxiques de peptides Aß, est observée dans les cas de MA précoces, d'origine génétique (EOAD[198]), mais aussi dans la vaste majorité des cas tardifs, non génétiques (LOAD[199]), où des facteurs environnementaux (inconnus) jouent certainement un grand rôle.

L'hypothèse à l'origine de ce projet est qu'il existerait, dans notre environnement, des substances chimiques, fabriquées par l'homme ou naturelles, qui pourraient contribuer au déclenchement, à l'accélération et/ou au développement de la MA. Grâce à un système de criblage cellulaire, une chimiothèque représentative de l'exposome[200]d'environ 3.500 produits a été testée pour détecter d'éventuelles substances capables d'induire la production du peptide Aß-42. Ces molécules pourraient être qualifiées de produits potentiellement « alzheimerigènes » [201]. Plusieurs familles de molécules capables d'induire la production massive d'amyloïdes ß-42 ont été identifiées, et en particulier, parmi les pesticides, les triazines[202] et les pyrazoles[203].

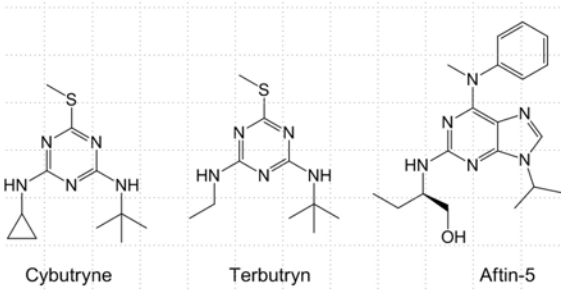


Illustration 57 : Structure des triazines inductrices de production d'amyloïdes Aß-42. L'Aftine-5 est utilisée comme témoin positif[204]

Les retombées de ce projet attendues à long terme sont :

- Une nouvelle théorie universelle sur l'origine de la MA, en particulier les cas tardifs qui représentent plus de 99% des cas de MA ;
- Des propositions pour la prévention de cette pathologie basée sur l'identification des produits « alzheimerigènes » et la régulation de leur utilisation et de l'exposition humaine ;
- Le développement d'outils pharmacologiques d'étude pour la recherche fondamentale sur la MA ;

[197] Le peptide Aß-42 est un peptide neurotoxique dont l'apparition excessive est considérée comme une des causes majeures de la MA. Il provient du clivage protéolytique de l'APP ('amyloid precursor protein') par les β- et γ-secretases.

[198] De l'anglais *Early Onset Alzheimer's Disease.* Ces cas regroupent les cas de MA d'origine purement génétique.

[199] De l'anglais *Late Onset Alzheimer's Disease.*

[200] Un terme qui recouvre l'ensemble des composés auxquels nous sommes exposés au cours de notre vie.

[201] Par analogie avec le terme « cancérigène ».

[202] Portelius, E. et al., 2016. Specific triazine herbicides induce amyloid β 42 production. **J. Alzheimer's Disease 54 (4)**, in press.
Communiqué de presse du **J. Alzheimer's Disease** : http://www.j-alz.com/content/specific-triazine-herbicides-induce-amyloid-%CE%B242-production-

[203] Article en préparation.

[204] Hochard, A. et al.,2013. Aftins increase amyloid-β_{42}, lower amyloid-β_{38} and do not alter amyloid-β_{40} *in vitro* production: towards a chemical model of Alzheimer's disease? **J. Alzheimer's Disease 35**, 107-120.

- Le développement d'un modèle animal chimio-induit de la MA qui contrasterait avec les modèles souris actuels qui sont tous des organismes génétiquement modifiés.

INDEX NOMINUM

Aliouat El Moukhtar 42
Alleman Laurent 63
Allorge Delphine 41
Amzil Zouher.....106
André Véronique 34
Andremont Antoine.....107
Andujar Pascal 124
Annesi-Maesano Isabella.....25
Annesi-Maesano Isabella.....119
Appenzeller Brice 21, 77
Armand-Lefevre Laurence 107
Arul Marie.....103
Audebert Marc 102
Auger Jacques.....86
Baeza Armelle.....68
Bailly Jean-Denis.....101
Baldi Isabelle.....23
Baly Christine.....64
Barbeyrac Bertille de 37
Bard Denis 119
Barral Sophie 97
Baudrimont Isabelle 68
Baurès Estelle 44, 105
Béranger Rémy 129
Bex Valérie.....97
Bigliardi Paul 38
Blain Jeffrey 129
Blanchard Olivier 25
Blanchet Pascal.....75
Boczkowski Jorge.....70
Bodin Julie 55
Bohadana Abraham.....121
Boniol Mathieu 29
Bormans Myriam 106
Botton Jérémie 133
Bouchart Valérie.....34
Bouchez Agnès 109
Boudih Sarah 99
Bougnoux Marie-Elisabeth 107
Boulanger Denis 112
Bourchis Déborah 86
Bourquin Patrick 23
Boutet Elisa 73
Bouvier Ghislaine..... 21, 23
Boyle Helen 129
Brelot Élodie 109
Bretagne Stéphane 98
Brochard Patrick 124, 127
Brunet Séverine 87
Bulet Philippe..... 78
Caïni Fabrice 24
Canal Mireille 23
Cancel-Tassin Géraldine..... 130
Capstick Myles H. 90
Cardis Elisabeth 30
Cardoit Laura 72
Carrière Marie..... 71, 73
Catzeflis François 107
Chaleat-Valayer Emmanuelle 40
Charbotel Barbara..... 129
Chardon Karen 21
Chasles Virginie..... 129
Chatillon Jacques 87
Chavatte-Palmer Pascale 64
Cherubini Bernard..... 124
Chevret Patrick 87
Chevrier Cécile 21, 25
Chonova Teofana 109
Christophe Nemos 64
Clavel Jacqueline..... 27, 29
Clin-Godard Bénédicte..... 124
Cohen-Tannoudji Joëlle 70
Coumoul Xavier..... 133
Cournoyer Benoit..... 109
Courtois Arnaud..... 68
Debrauwer Laurent..... 132
Delabre Karine 59
Delaforge Marcel 98
Denamur Erick 107
Dereumeaux Clémentine..... 21

Descatha Alexis....53, 55
Dive Vincent 65, 66
Djediat Chakib 103
Djossou Félix....107
Doré Jean-François 29
Dubot Pierre 63
Dubrou Sylvie 97
Duguet Étienne....68
Dupret Jean-Marie....70
Durand Benoit 97
Durand Philippe....78
Edery Marc 103
Elanga N'Dille Emmanuel 112
Etchebest Catherine 70
Fabre Monique 111
Faure Élodie....129
Feil E. 107
Fervers Béatrice....129
Fessard Valérie 84
Flechon Aude....129
Florentin Arnaud 44
Fouquet Natacha 55
Frimat Paul 124
Frydman René 82
Galan Pilar 127
Galineau Julien 24
Galinier Anne....76
Gangneux Jean-Pierre 44
Garlantezec Ronan 55
Garrigou Alain....38
Giorgis Allemand Lise 24
Gislard Antoine....124
Goldberg Marcel....45
Guéant Jean-Louis 121
Guénel Pascal 83
Guichaoua Marie-Roberte....78
Guillemot Didier 107
Guillot Jacques....97
Habert René....82
Hampel Regina 24
Hartmann Alain 111
Hémon Denis 27, 28
Herquelot Eléonore 54
Houdeau Eric.... 73
Hours Martine.... 30
Huet Hélène 103
Hulin Agnès 24
Jaurand Marie-Claude.... 65
Jegou Bernard 82
Jouzel Jean-Noël 48
Juillerat Lucienne 62
Juvin Laurent.... 72
Labanowski Jérôme 109
Lacour Brigitte 30
Lacroix Marie-Christine.... 64
Lambert Olivier 68
Lambolez-Michel Lucie 59
Lamy Pierre-Jean 130
Lance Émilie 106
Lanone Sophie 65
Laroucau Karine 37
Laurent Élodie.... 109
Laurent-Puig Pierre.... 130
Laurier Dominique 27
Le Bot Barbara 60
Le Calvé Stéphane.... 118
Le Dréan Yves.... 88
Le Magueresse Battistoni Brigitte 20
Le Moual Nicole 122
Lecomte Sophie 113
Léger Damien.... 130
Lepage Nadège 41
Lepeule Johanna 24
Lespine Anne 76
Letourneux Marc 127
Lions Julie.... 111
Lo-Guidice Jean-Marc 63
Mandin Corinne 59, 60
Marjolet Laurence 109
Marquet Pierre 77
Marquis Nathalie 24
Marthan Roger.... 68
Matrat Mireille.... 51
Mayne-L'Hermite Martine.... 66

Meijer Laurent 134
Menegaux Florence 130
Menotti Jean 42
Menvielle Gwenn 126
Mhaouty-Kodja Sakina 80
Mondamert Leslie 109
Morin Didier 72
Mornet Stéphane 68
Moularat Stéphane 97
Movassat Jamileh 132
Multigner Luc 75
Napoli Amédéo 121
Nesslany Fabrice 63
Neuwirth Catherine 111
Nevez Gilles 42
Nicolosi Angelo 72
Niculita-Hirzel Hélène 35
Niedhammer Isabelle 49
Nosten-Betrand Marika 80
Nougadère Alexandre 21
Pairon Jean-Claude 127
Pallardy Marc 71
Paris Christophe 121, 124, 127
Parizet Etienne 87
Pascal Xavier 55
Payrastre Laurence 76
Pereira de Vasconcelos Anne 90
Perret Vincent 62
Peters Annette 24
Petit Fabienne 107
Pierre Fabrice 73
Piquemal David 112
Pitois Frédéric 105
Poinsignon Anne 112
Pointis Georges 78
Pons Françoise 118
Portha Bernard 132
Poulain-Godefroy Odile 133
Praseuth Danièle 103
Prat Odette 78
Puel Olivier 34, 35, 98
Rabilloud Thierry 71
Raherison Chantal 23
Rahmalia Anisa 24
Rakotonirainy Malala 98
Rébillard Xavier 130
Reboux Gabriel 35, 98, 100
Réfrégiers Mathieu 73
Remen Thomas 30
Remoue Franck 112
Rivière Emmanuel 119
Rocchi Steffi 100
Romana Marc 75
Roquelaure Yves 55
Rossi Michel J. 62
Rouiller-Fabre Virginie 82
Rousset François 107
Rudant Jérémie 28
Sauvain Jean-Jacques 62
Schroeder Henri 64
Schuz Joachim 129
Sellier Yann 24
Selmaoui Brahim 91
Simon Nicolas 41
Simonet Pascal 107
Slama Rémy 24, 133
Squinazi Fabien 97
Stücker Isabelle 51, 126
Sultan-Taieb Hélène 49
Takser Larissa 79
Taran Frédéric 66
Thaon Isabelle 121
Thoby-Brisson Muriel 72
Thomas Olivier 44, 105
Thoraval Isabelle 105
Totet Anne 42
Touzet Sandrine 40
Trentin Bernadette 112
Trétarre Brigitte 130
Turesky Robert 84
Van Belkum A. 107
Vandenesch François 107
Velly Nathalie 21
Verdon Julien 113

Vernez David 38
Vezie Chantal.....105
Villégier Anne-Sophie 89
Vivien William.....42
Wéry Nathalie 59
Yilmaz Monique 41
Zaros Cécile 77
Zmirou-Navier Denis 121

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AASQA, Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air
ADEME, Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie
ADN, Acide DésoxyriboNucléique
Afssa, Agence française de sécurité sanitaire des aliments (devenue Anses en juil. 2010)
Afsset, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (devenue Anses en juil. 2010)
ANR, Agence Nationale de la Recherche
Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AP, Asthme professionnel
APR, Appel à projets de recherche
ARDCO, De l'anglais *Asbestos-Related Diseases Cohort*
ARECEA, Association pour la recherche épidémiologique dans les cancers de l'enfant et de l'adolescent
ARN, Acide ribonucléique
ASPA, Association pour la Surveillance et l'Étude de la Pollution Atmosphérique
AVIESAN, Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
BDR, Biologie du développement et reproduction
BIPAR, Biologie moléculaire et immunologie parasitaires
BLSE, Beta lactamase à spectre élargi
BMR, Bactérie multirésistante
BPA, Bisphénol A
BPS, Bisphénol S
BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive
BRGM, Bureau de Recherches Géologiques et Minières
CBF, Carbofuran
CBZ, Carbendazime
CEA, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
CEM, Champs électromagnétiques
CeRePP, Centre de Recherche sur les Pathologies Prostatiques et Urologiques
CESP, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations
CHI, Centre hospitalier intercommunal
CHU, Centre hospitalier universitaire
CHRU, Centre hospitalier régional universitaire
CHUV, Centre hospitalier universitaire Vaudois
CIRC, Centre international de recherche sur le cancer
CMR, Substanses chimiques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction
CNAM, Caisse nationale d'assurance maladie
CNRS, Centre national de la recherche scientifique
COPR, Comité d'orientation du programme (PNR EST)
COSV, Composé organique semi-volatil
COV, Composé organique volatil
CREAL, Centre de recherche en épidémiologie environnementale (Barcelone)
CSPR, Comité scientifique du programme (PNR EST)
CSTB, Centre Scientifique et technique du Bâtiment
CTX-M, Enzyme céfotaximase-Munich
CVD, Dépôt chimique en phase vapeur
DBP, Phtalate de dibutyle
DDE, Dichlorodiphényldichloro-éthylène
DDT, Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEP, Débit expiratoire de pointe
DGS, Direction générale de la santé
DiBP, Di-isobutyl phthalate
DJA, Dose journalière admissible
DOI, De l'anglais *Digital Object Identifier*
DTT, Dithiothréitol
EA, Équipe d'accueil
EAC, Équipe d'accueil conventionnée
EAT, Étude de l'Alimentation Totale
EGEA, Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme
EHESP, École des hautes études en santé publique

ELFE, Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance
ENVA, École nationale vétérinaire d'Alfort
ENVT, École nationale vétérinaire de Toulouse
EOAD, de l'anglais *Early Onset Alzheimer's Disease*
FeTA, de l'anglais *Fetal Testis Assay*
FSH, Hormone folliculo-stimulante
GnRH, Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (acronyme anglais)
GSM, Global System for Mobile Communications
HAP, Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCHO, Formaldéhyde
HHS, Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
ICF, Indice de contamination fongique
ICV, Indicateur de contexte de vie
IEI, Intolérance environnementale idiopathique
IETR, Institut d'Électronique et de Télécommunications de Rennes
IFSTTAR, Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux
IM, Infarctus du myocarde
INCa, Institut National Du Cancer
Ined, Institut national d'études démographiques
Ineris, Institut National de l'Environnement industriel et des risques
INIST, Institut de l'information scientifique et technique
Inra, Institut national de recherche agronomique
INRS, Institut National de Recherche et de Sécurité
INSA, Institut national des sciences appliquées
Insee, Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale
Insl3, De l'anglais *insulin-like-3*
InVS, Institut de veille sanitaire (devenu Santé publique France en mai 2016)
iPLESP, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
IPR, Iprodione
IPRI, International Prevention Research Institute
IRIS, Ilots regoupés pour l'information statistique
IRSET, Institut de recherche en santé, environnement et travail
ISPED, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de développement
ISS, Inégalités sociales de santé
IST, Institut universitaire romand de Santé au Travail (Lausanne)
Itmo cancer, Institut thématique multi-organismes cancer
LAHB, *Laboratory of Analytican Human Biomonitoring*, Luxembourg
LAV, Lutte anti-vectorielle
LEEST, Laboratoire d'Ergonomie et d'Épidémiologie en Santé au Travail
LERES, Laboratoire d'Études et de Recherche en Environnement et Santé
LH, Hormone lutéinisante
LOAD, de l'anglais *Late Onset Alzheimer's Disease*
LUR, modèle *Land Use Regression*
LVA, Laboratoire Vibrations Acoustique
MA, Maladie d'Alzheimer
MCs, Mycrocystines
MC-LR, Mycrocystine-LR
MEE, Matrice emploi-exposition
MIVEGEC, Maladies Infectieuses et Vecteurs : Écologie, Génétique, Évolution et Contrôle (Université de Montpellier)
MNHN, Muséum national d'histoire naturelle
NGERE, Nutrition-génétique et exposition aux risques environnementaux
NMDA, Récepteurs N-méthyle-D-aspartate
NO_2, Dioxyde d'azote
NOAEL, dose maximale sans effet ou dose maximale sans effet néfaste observable (de l'anglais : *No Observable Adverse Effect Level*)
NSE, Niveau socio-économique
O, Ozone
OATPs, de l'anglais *Organic Anion Transporter Proteins*
OMM, Ondes millimétriques
OMS, Organisation mondiale de la santé
ONAP, Observatoire national des asthmes professionnels

Onema, Office national de l'eau et des milieux aquatiques
ONERBA, Observatoire national de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
OQAI, Observatoire de la qualité de l'air intérieur
PBDE, Polybromodiphényléthers
PCB, Polychlorobiphényles
PCDD, Polychlorodibenzo-p-dioxines
PCR, de l'anglais *Polymerase chain reaction*
PE, Perturbateur endocrinien
PM, Matière particulaire (de l'anglais : *Particulate Matter*)
PNR EST, Programme national de recherche en environnement-santé-travail
PNRM, Plan national sur les résidus de médicaments
PNSE, Plan National Santé Environnement
PO, Potentiel oxydant
POP, Polluant organique persistant
PSA, de l'anglais *Prostatic Specific Antigene*
PUF, Particules ultra fines
RF, Radiofréquences
RIVM, National Institute for Public Health and the Environment (Bilthoven)
RNTSE, Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant
RSF, Rapport scientifique final
SAMU, Service d'aide médicale urgente
SCC, Syndrome du canal carpien
SI, Système immunitaire
SIG, Système d'information géographique
SNC, Système nerveux central
SO, Stress oxydant
STEP, Station d'épuration
STIPI, Service cantonal de toxicologie industrielle et de protection contre les pollutions intérieures, Genève
TDM, Tomodensitométrie
TDS, Syndrome de dysgénésie testiculaire
TGCT, Tumeurs terminales du testicule
THM, Trihalométhanes
TMS, Troubles musculosquelettiques
TiO_2, Dioxyde de titane
UFR, Unité de formation et de recherche
UMR, Unité mixte de recherche
UMTS, Universal Mobile Telecommunications System
UPMC, Université Pierre et Marie Curie
UPR, Unité Propre de Recherche
UR, Unité de recherche
UR AFPA, Unité de recherche Animal et Fonctionnalités des Produits Animaux
USS, Unité spatiale spécifique
UV, Ultraviolet
VADS, Voies aérodigestives supérieures
ZnO, Oxyde de zinc

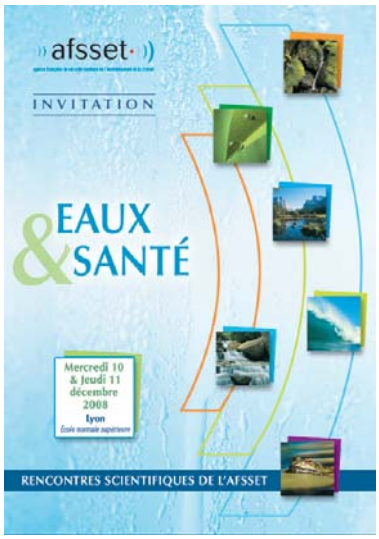
TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Les 10 ans du PNR EST en quelques chiffres 4
Illustration 2 : Apport des co-financeurs au PNR EST entre 2011 et 2015 6
Illustration 3 : Dossiers traités dans le cadre du PNR EST, entre 2006 et 2015 7
Illustration 4 : Les 10 ans du PNR EST en quelques dates 8
Illustration 5 : Ce nuage de mots-clés permet de balayer d'un coup d'œil les préoccupations qui animent les équipes scientifiques. La taille des mots est liée à leur récurrence (Source : Nathalie Ruaux) 12
Illustration 6 : Agents & substances étudiés (récurrence des mots-clés) 14
Illustration 7 : Les Rencontres Scientifiques de l'Anses (Source : Nathalie Ruaux, Anses) 15
Illustration 8 : Les publications scientifiques 16
Illustration 9 : Le déroulement du projet Pneumair, présenté pp. 42-43, de l'appel projet au dernier article répertorié 17
Illustration 10 : Mère et son enfant (Source : Jagadeesh, Creative Commons licence 2.5) 18
Illustration 11 : Les polluants alimentaires (Source : Getty Images) 20
Illustration 12 : Logo de la cohorte Elfe 22
Illustration 13 : Étude de l'alimentation totale française 2 (Anses Éditions, juin 2011) 22
Illustration 14 : Niveaux moyens de NO_2 autour de Poitiers (Source : Yann Sellier et al.) 24
Illustration 15 : L'asthme chez les enfants (Source : Getty Images) 26
Illustration 16 : Centrale nucléaire (Source : Getty Images) 27
Illustration 17 : Projet de recherche international mobi-kids 30
Illustration 18 : Radiofréquences et santé (Anses Éditions, octobre 2013) 31
Illustration 19 : Activité d'entretien et de nettoyage (Source : Getty Images) 32
Illustration 20 : Mesures individuelles 34
Illustration 21 : Déchargement de paille (Source : Hélène Niculita-Hirzel) 36
Illustration 22 : Transmission de l'ornithose-psittacose (Source : DGAL) 37
Illustration 23 : Essai de perméation (6 cellules) sur gant de protection en nitrile (Source : IST) 39
Illustration 24 : Activité d'entretien et de nettoyage en milieu hospitalier (Source : Getty Images) ... 40
Illustration 25 : Salle de découpe des plâtres / Instruments de mesures (Source : Émilie Surget) 44
Illustration 26 : Facteurs de risque au travail (Source : Fotolia) 45
Illustration 27 : Activité de soudage (Source : Getty Images) 52
Illustration 28 : Risques de TMS (Source : Getty Images) 53
Illustration 29 : Exemple de modèle conceptuel (Source : Éléonore Herquelot/Alexis Descatha) 54
Illustration 30 : Lutte anti-vectorielle (Source : Getty Images) 56
Illustration 31 : De nombreuses sources de COSV sont présentes dans les logements (Source : CSTB) 61
Illustration 32 : Photo illustrative d'un site échantillonné (Source : IST) 62
Illustration 33 : Installation permettant la collecte de particules diesel fraîches dans le cadre de la mise au point des mesures de réactivité de particules prélevées sur filtre (Source : IST) 62
Illustration 34 : Nanotube de carbone (Source : Schwarzm) 67
Illustration 35 : Reconstitution tridimensionnelle (a) et coupes orthogonales (b) d'une observation en microscopie confocale de cellules épithéliales NCI-H292 exposées pendant 24 h à des NPs de SiO2-FITC de 50 nm à 5 µg/cm^2 68
Illustration 36 : Coupe côlon de rat (Source : Christel Cartier, Inra Toxalim) 74
Illustration 37 : Contamination de l'air par les pesticides (Source : Anses Éditions, octobre 2010) 77
Illustration 38 : Coupe d'un tube séminifère indiquant les différents stades de la spermatogénèse et l'impact toxique des différents fongicides (Source : Odette Prat) 78

Illustration 39 : Les amines hétérocycliques (AHA) 85
Illustration 40 : Épigénétique, mémoire et environnement (Source : Anne Pereira de Vasconcelos) . 91
Illustration 41 : Recherche (Source : Getty Images) 94
Illustration 42 : Moisissures dans le bâti (Anses Éditions, juin 2016) 98
Illustration 43 : Culture de *P. chrysogenum* sur papier peint (Source : Sarah Boudih) 99
Illustration 44 : Répartition des profils de logements et sifflements des enfants (d'après Delmas) .. 100
Illustration 45 : Étude de l'alimentation totale française 2 (Anses Éditions, juin 2011) 103
Illustration 46 : Immunolocalisation sur coupes semi-fines de la MC-LR – Bleu de toluidine 104
Illustration 47 : Quatre espèces de cyanobactéries « exotiques » devenues courantes en France métropolitaines depuis les années 2000. De haut en bas : *Sphaerospermum aphanizomenoides*, *Cuspidothrix issatschenkoï*, *Cylindrospermopsis raciborskii* et *Raphidiopsis mediterranea* (Source : Isabelle Thoraval, Limnologie sarl) 105
Illustration 48 : Le fleuve Oyapock au village de Trois-Sauts (Auteur : Antoine Andremont) 108
Illustration 49 : Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (Anses Éditions, mars 2011) 109
Illustration 50 : La station d'épuration SIPIBEL et la rivière d'Arve (Photomontage : CNRS/GRAIE) .. 110
Illustration 51 : *Aedes albopictus* femelle (Source : Michel Dukhan, IRD) 112
Illustration 52 : Surfactine (Source : Julien Verdon) 114
Illustration 53 : Examen (Source : Getty Images) 116
Illustration 54 : Expositions professionnelles et inégalités sociales (Source : Getty Images) 126
Illustration 55 : Fibres d'amiante (Source : Getty Images) 128
Illustration 56 : Exposition environnementale aux pesticides (Source : Getty Images) 129
Illustration 58 : Structure des triazines inductrices de production d'amyloïdes Aß-42. L'Aftine-5 est utilisée comme témoin positif 134
Illustration 59 : Les Rencontres Scientifiques de l'Anses (Source : Nathalie Ruaux, Anses) 147
Illustration 60 : Les Cahiers de la Recherche 148

Journées scientifiques
Le programme de recherche Environnement & Santé de l'Afsset
Une vision intégrée de l'analyse des risques sanitaires
Jeudi 2 et vendredi 3 février 2008 à l'Afsset
afsset

afsset
PROGRAMME ENVIRONNEMENT SANTÉ TRAVAIL
la recherche en appui aux politiques publiques de gestion des risques
Vendredi 5 octobre 2007
Palais Brongniart, Paris
Rencontres scientifiques


afsset
INVITATION
EAUX & SANTÉ
Mercredi 10 & Jeudi 11 décembre 2008
Lyon
RENCONTRES SCIENTIFIQUES DE L'AFSSET

anses
les rencontres scientifiques de l'Anses
Exposition aux contaminants de l'environnement
Dossier du participant
Maison Internationale, Paris
Lundi 6 décembre 2010

anses
Les rencontres scientifiques de l'Anses
DOSSIER DU PARTICIPANT
De l'émergence à la résurgence des agents biologiques : caractérisation des facteurs de risque pour l'homme
Maison internationale, Paris 14e

anses
Radiofréquences : de la mesure d'exposition à la recherche d'effets biologiques
Dossier du participant
25
septembre 2012
Maison Internationale
Cité internationale universitaire de Paris

anses
Effets des polluants chimiques sur la santé humaine
Programme
28
novembre 2014

anses
Exposition aux agents physiques et aux nouvelles technologies : quels effets sanitaires ?
Programme
12
octobre 2015

anses
Regards croisés sur 10 ans de recherche en appui à l'expertise
Préprogramme
14
novembre 2016

LES ACTIONS DE VALORISATION

Les Rencontres scientifiques

Les Rencontres Scientifiques sont nées en réponse à une forte demande d'information de la part des acteurs et parties prenantes sur les projets de recherche dans le domaine de la santé environnementale et de la santé au travail. Il s'agissait d'intégrer rapidement les nouvelles connaissances aux prises de décision des pouvoirs publics. Cette demande s'est formalisée dès 2004 dans les premiers plans nationaux santé environnement (PNSE 2004-2008) et santé travail (PST 2005-2009), qui mentionnaient dans leurs objectifs l'information du grand public notamment sur les liens entre la santé et les environnements de vie et de travail.

L'idée d'organiser des journées scientifiques pour présenter les résultats issus de la recherche financée par le PNR EST s'est concrétisée pour la première fois les 2 et 3 février 2006, lors d'un évènement ouvert à tous les publics. Ces journées étaient destinées à montrer d'une part, que le programme de recherche de l'Agence répondait aux besoins de connaissances nécessaires à l'évaluation de risques sanitaires et d'autre part, que le PNR EST était un programme qui couvrait un large éventail de sujets, tous contribuant à éclairer l'expertise collective lors des étapes de l'évaluation de risques. C'est ainsi qu'une vingtaine de projets furent présentés devant un public de 300 participants. Une table ronde, organisée en fin de colloque, permit de conclure que « *cette recherche* était *conduite avec les mêmes caractéristiques que la recherche fondamentale (…), faisait l'objet de publications nouvelles, se caractérisait par sa rigueur (…) et contribuait à résoudre des problèmes* (sanitaires) *par la connaissance* ». Le deuxième évènement, organisé en 2007, présentait les projets de Santé au travail. C'est à cette occasion que l'intitulé générique « *Rencontres Scientifiques* » fut utilisé pour la première fois. Il permettait de mieux souligner la finalité de ces évènements : la rencontre et l'échange entre les parties-prenantes.

La formule s'est ensuite perpétuée. Elle a connu quelques évolutions. Si le format pour la programmation de ces journées était, entre 2006 et 2009, la diversité de sujets, depuis 2010, c'est un format qui privilégie une thématique spécifique qui a été retenu. À chaque fois, il s'agit de sélectionner un ensemble cohérent de projets jugés de grande qualité par le Comité Scientifique du programme. Cette focalisation sur une thématique n'a toutefois pas empêché de continuer à mettre en avant l'aspect transverse de beaucoup de ces projets, qui mobilisent en effet diverses disciplines scientifiques. Les programmes ont été complétés par des présentations de travaux d'expertise de l'Agence, destinés à mettre l'accent sur le lien recherche - expertise.

Au fil des années, les Rencontres Scientifiques de l'Agence sont devenues un outil de valorisation des connaissances produites dans le cadre du PNR EST et un rendez-vous biannuel pour un public de 200 à 300 personnes. Elles continuent à être un espace propice à l'interaction entre les acteurs du pouvoir public, des professionnels de santé, les chercheurs, les acteurs associatifs, les industriels, les étudiants…

Aujourd'hui, ce sont le PNSE3 et le PST3 qui sont en vigueur et la logique de ces rencontres scientifiques reste d'actualité. Comme hier, elles contribuent à la construction d'une vision partagée des risques sanitaires, engendrés par des expositions multiples, dans divers environnements de vie et du travail, à de multiples polluants, et de prendre en compte des facteurs sociétaux tels les modes de vie.

Illustration 58 : Les Rencontres Scientifiques de l'Anses (Source : Nathalie Ruaux, Anses)

Les Cahiers de la Recherche

Depuis décembre 2012, les Cahiers de la Recherche (Santé, Environnement, Travail) forment une collection thématique, qui dresse un panorama des projets de recherche financés dans le cadre du PNR EST.

Ces projets traitent de questions de sécurité sanitaire qui, souvent, interpellent l'opinion publique. Ces questions sont associées à des agents physiques, biologiques ou chimiques, présents dans l'environnement ou dans le milieu professionnel. Parmi eux, les nanomatériaux, les radiofréquences, et de nombreuses substances chimiques. Les interrogations qui leurs sont associées sont multiples depuis la mesure de l'exposition des personnes à celle de la

caractérisation de leurs effets. Traiter de ces sujets mobilise des équipes pluridisciplinaires (biologie, écotoxicologie, épidémiologie, médecine, sciences humaines et sociales…) qui collaborent sur des projets de recherche, visant à améliorer les connaissances. On attend de ces nouvelles connaissances qu'elles contribuent à mieux évaluer des risques et puissent ainsi éclairer la prise de décisions publiques pour la gestion des risques.

Le but des Cahiers de la Recherche est d'expliciter les questions que se posent les scientifiques en amont de leurs projets, et de donner des exemples de résultats qu'ils peuvent ainsi produire.

Illustration 60 : Les Cahiers de la Recherche

<u>Derniers numéros</u> :

N°7 : "Santé et pollution atmosphérique" (juin 2016)
N°6 : "Nanomatériaux et santé" (octobre 2015)
N°5 : "Cancers et environnement" (novembre 2014)
N°4 : "Santé au travail" (mai 2014)
N°3 : "Les résistances aux insecticides, antiparasitaires, antibiotiques..." (octobre 2013)
N°2 : "Risques sanitaires liés à la pollution des milieux aérions et hydriques" (avril 2013)
N°1 : "Les perturbateurs endocriniens en 12 projets," (décembre 2012)

LES MENTIONS LÉGALES

Ce numéro spécial des *Cahiers de la Recherche* a été réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) à l'occasion des Rencontres scientifiques organisées le 14 novembre 2016 autour du thème « *Regards croisés sur 10 ans de recherche en appui à l'expertise en santé environnement et santé au travail* » et dans le cadre de l'animation et de la valorisation du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNR EST).

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Agnès Brion, Christel Cartier, Paulina Cervantès, Fabrice Coutureau, Christine Druesne, Laëtitia Dubois, Michel Dukhan, Aude Estève, Sophie Guitton, Delphine Lascar, Gérard Lasfargues, Louis Laurent, Ivan Le Gallo, Céline Leterq, Alima Marie, Jean-Nicolas Ormsby, Aurélie Pajon, Sophie Parel, Émilie Surget, Anne Tilloy, Anita Vigouroux-Villard.

Directeur de la publication :

Roger GENET (Directeur général, Anses)

Conception et réalisation :

Nathalie RUAUX (Direction Recherche et Veille, Anses)

Remerciements pour les crédits photographiques :

Sauf mention contraire, les illustrations et photographies fournies par les chercheurs sont libres de droit et/ou basées sur le système de licence *Creative* Commons (modification, partage et utilisation gratuits) : http://creativecommons.org/licenses/

Avertissement à l'attention des lecteurs

Les fiches de présentation des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelle ou l'Anses et les partenaires associés.

ISBN 979-10-286-0125-6 – ISSN 2264-7597 – Dépôt légal : novembre 2016 – © Anses Éditions : novembre 2016 – Date de publication : novembre 2016 – Couverture : Parimage (création) - Anses (réalisation)

Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr @Anses_fr