



Appel à projets de recherche 2017 du PNR EST

Contenu du document

Ce document contient l'ensemble des résumés des 36 dossiers soumis aux appels à projets 2017 et retenus par le comité d'orientation à l'issue du processus de sélection

SOMMAIRE

Résumé ADAPT - 2017_2 RF_012.....	3
Résumé AmiBactER - 2017_3 ABR_014	5
Résumé ANTIBIO-TOOLS - 2017_3 ABR_022	7
Résumé BiBES - 2017_1_022	9
Résumé BODY - 2017_1_043	11
Résumé CARBATOX - 2017_1_102.....	13
Résumé Coriolis - 2017_2 RF_015.....	15
Résumé CRESPINET - 2017_1_101.....	18
Résumé DEP-AsthmA - 2017_1_232	20
Résumé EBBO - 2017_1_071.....	22
Résumé EMIFLAMME - 2017_1_160.....	24
Résumé EMPEC - 2017_1_219	26
Résumé EoIBF - 2017_1_040.....	28
Résumé EPEVIE-PRO - 2017_1_141	30
Résumé EPIdEMICMAC - 2017_1_027	32
Résumé EPLA - LAV - 2017_1_146	34
Résumé EPSEAL FOS CRAU - 2017_1_035	36
Résumé ES-SOCSAN - 2017_2 RF_023	38
Résumé ExpoComm - 2017_2 RF_019	40
Résumé FIGé - 2017_2 RF_008	42
Résumé IncuPE - 2017_1_086.....	44
Résumé MADsludge - 2017_3 ABR_008	46
Résumé médiQAI - 2017_1_216	48
Résumé NAnERO - 2017_1_185.....	50
Résumé NeuroPrem-RF - 2017_2 RF_003.....	52
Résumé OAK - 2017_3 ABR_040	54
Résumé PANDORE - 2017_3 ABR_028.....	56
Résumé PHARG - 2017_3 ABR_012	58
Résumé PhenoMenExpo - 2017_1_174.....	60
Résumé PROBIOGEN - 2017_1_158.....	62
Résumé PUFBIO - 2017_1_190	64
Résumé SPUTNIC - 2017_2 RF_017	66
Résumé TOXI-LED - 2017_1_023.....	68
Résumé TrEMIT - 2017_1_093.....	70
Résumé Wi-DEVIN - 2017_2 RF_022.....	72
Résumé ZIP - 2017_1_009.....	74

Résumé ADAPT - 2017_2 RF_012

Responsable scientifique : Mme Muriel Priault

Organisme : CNRS IBGC UMR 5095 - Bordeaux

1. Titre

Projet complet

30 mois

Réponse adaptative aux champs radiofréquences : l'autophagie est-elle la clé?

2. Questions à la recherche

RFES 1.1 - Études in vitro, in vivo ou cliniques sur les mécanismes d'action des radiofréquences sur le vivant aux niveaux cellulaire et moléculaire.

RFES 2.1 - Études in vivo ou cliniques sur les réponses physiologiques aux radiofréquences.

3. Résumé

Objectif détaillé

It is known that chemical or physical-induced damage can be decreased if the cells are pretreated with low doses of such agents. This phenomenon, called adaptive response (AR), has been largely described for ionizing radiation, although the underlying mechanisms are unknown. Recently, it was shown that preexposure of cells to non-ionizing, non-genotoxic radiofrequency fields (RF) at 900 and 1950 MHz are able to reduce genotoxicity due to the subsequent treatment with known mutagens; this paradigm constitutes a bona fide example of AR. RF-induced AR against X-rays or chemical mutagens was reported by several teams on different in vitro and/or in vivo endpoints, but the related mechanisms remain obscure.

In cells exposed to stresses, pathways must be activated, that help cells tolerate adverse conditions while keeping death programmes at bay. Stress tolerance is associated with autophagy, a metabolic regulation driving the controlled degradation of cellular constituents into building blocks to feed anabolic pathways at lesser expense than de novo synthesis. Autophagy is actually the first defense barrier mechanism that is triggered, in a matter of minutes, upon stress exposure.

Autophagic byproducts help cells meet the increased requirement for energy to mitigate cellular damage and sustain viability. As such, autophagy is a very likely candidate to account for the RF-induced AR.

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

In the ADAPT project, the physical parameters inducing AR will be screened such as the exposure duration (up to 24 hr), SAR levels (up to 5 W/kg), signal frequency (900-2450 MHz) and modulation (CW, GSM, UMTS, WiFi). A differential effect in normal vs cancer cells will be tested in nerve cells. Indeed, the biological significance of RF-induced AR in normal and cancer cells is different, since it may lead to beneficial effects if induced in normal cells (protection during antitumoral treatment) but to adverse effects if induced in cancer cells (resistance to chemical or physical treatment).

Autophagy is considered the first adaptive response of cells to preserve their integrity in front of environmental constraints. RF may thus increase the cells requirement for energy and initiate autophagy to sustain their viability. The ADAPT project will be the first to investigate autophagy as a mechanism for RF-induced AR using genotoxic endpoints. Whether AR is mediated via an effect of RF on DNA repair will also be investigated.

Argumentation du choix des questions

The ADAPT project addresses the ANSES questions for research on action mechanisms of RF at the cell level and research for physiological responses or health effects of RF. Plausible mechanisms underlying the RF-induced AR, in particular autophagy will be investigated by Partner 1. RF-induced AR will be further characterized by Partner 2 who provided the first evidence using genotoxic endpoints. An independent

confirmation of RF-induced AR will be performed by Partner 3 in vitro and in vivo. Brain cell types and physical parameters will be tested for the occurrence of the RF-induced AR by all Partners.

Description des méthodes mises en œuvre

In vitro and in vivo RF exposure setups are available for several wireless communication signals. In vitro, the cellular autophagic activity will be assessed using complementary techniques:

- Immunodetection of autophagic proteins and detection of their post-translational modifications will be used to detect if RF can prime autophagy.

- a cell biology technique based on the tracking of a fluorescent autophagic marker (mCherry-GFP-LC3) allows the quantification of autophagosomes formation and of their maturation rate into autolysosomes. This technique will be employed to assay whether RF-exposed cells modify the rate and magnitude of the autophagic response.

- the follow-up of cellular morphological changes on living cell culture in real-time using Digital Holographic Microscopy (DHM), a label-free 3D-imaging technique. DHM is particularly adapted to discriminate between autophagic, apoptotic or necrotic cell responses and will allow to quantify any phenotypic change, even transient, of the RF-exposed cells.

- Genotoxic effects will be investigated in vitro using the comet assay and in vivo using the micronucleus assay, and DNA damage will be induced by known genotoxic agents such as menadione and mitomycin C. The comet assay will also be used to assess DNA repair in vitro.

Calendar

In vitro experiments: month 1 to 30

In vivo experiments: month 12 to 30

Reports: mid-term month 15 and final month 30

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : IBGC CNRS UMR 5095 - Bordeaux

Responsable de l'équipe : Mme Muriel Priault

Equipe 2 : CNR-IREA - Napoli, Italy

Responsable de l'équipe : Mme Scarfi Maria Rosaria

Equipe 3 : Ecole Pratique des Hautes Etudes, Laboratoire IMS - Talence

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Lagroye

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 251 160 € TTC

Résumé AmiBactER - 2017_3 ABR_014

Responsable scientifique : Mme Sabine Favre-Bonte

Organisme : UMR CNRS 5557 Ecologie Microbienne - Villeurbanne

1. Titre

Projet complet

30 mois

Interactions amibes–bactéries dans l’environnement : contribution à la dispersion de la résistance aux antibiotiques

2. Questions à la recherche

ABR 2.1 - Rôle de réservoir des différents compartiments environnementaux. Mécanismes d’expansion de l’antibiorésistance (transfert in situ des supports génétiques de la résistance, dispersion et persistance des bactéries antibiorésistantes, etc).

3. Résumé

Objectif détaillé

Les amibes ont un rôle de réservoir de bactéries pathogènes dans l’environnement et il a été montré qu’elles pouvaient renforcer la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries. Il a été également proposé que des bactéries puissent échanger des gènes au sein des amibes.

Le projet questionne le rôle des amibes dans la dispersion et la sélection de bactéries résistantes dans l’environnement.

Le projet comporte 3 objectifs:

(i) isoler, identifier les populations bactériennes libres et associées aux amibes prélevées d’échantillons environnementaux le long d’un transect allant des effluents hospitaliers et urbains jusqu’à la fin du traitement des effluents via des stations d’épuration.

(ii) déterminer les phénotypes de résistance aux antibiotiques des bactéries libres et intra-amibiennes isolées des mêmes échantillons ;

(iii) caractériser le potentiel et le support génétique de la résistance des bactéries libres et intra-amibiennes.

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

L’originalité de ce projet réside dans le fait de considérer l’amibe comme une niche écologique et un réacteur où sont sélectionnées des bactéries résistantes aux antibiotiques. Les interactions amibes - bactéries sont fréquemment étudiées entre le modèle amibien *Acanthamoeba castellanii* et les espèces pathogènes de l’Homme comme *L. pneumophila*, *Chlamydia* sp. ou *Mycobacterium* sp. Cependant très peu d’études s’intéressent à ces interactions dans le contexte de la résistance aux antibiotiques. Nous ciblerons particulièrement les bactéries pathogènes opportunistes ou émergentes.

Argumentation du choix des questions

Notre projet s’inscrit parfaitement dans la question à la recherche 2.1. en s’intéressant au rôle de réservoir des amibes dans 1) la protection et la dispersion des bactéries antibiorésistantes et 2) le transfert de gènes possibles entre bactéries.

Les résultats attendus, à la fois sur des bactéries cultivables et non-cultivables, devraient permettre d’éclairer le rôle des amibes comme élément de l’antibiorésistance.

Description des méthodes mises en œuvre

Tache 1. Echantillonnage (3 mois) :

Les effluents du CHU de Limoges ainsi que des effluents urbains, les eaux résiduaires entrant dans une station d’épuration (STEP) proche de Limoges, les effluents de la STEP, et la rivière constitueront les points d’échantillonnage.

Tache 2. Identification des bactéries totales et des bactéries intra-amibiennes (9 mois) :

Les échantillons d'eau seront filtrés de manière à retenir les amibes et les bactéries.

A partir de ces filtres :

1) Une purification de l'ADN total sera réalisée pour une analyse métagénomique ciblée sur les ARNr 16S, (approche Illumina). Cette étape nous donnera accès à l'identification de l'ensemble des bactéries de l'échantillon.

2) La culture des bactéries appartenant à des populations bactériennes connues pour leur phénotype d'antibiorésistance en milieu hospitalier (*Stenotrophomonas*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et entérobactéries) sera réalisée sur milieu sélectif.

3) La culture des amibes sera réalisée sur gélose nutritive. Ces amibes seront prélevées et utilisées pour a) extraire l'ADN total permettant ensuite une analyse métagénomique 16S (pour l'identification des bactéries intra-amibiennes) et 18S (pour l'identification des amibes) et b) un isolement des bactéries intra-amibiennes, en ciblant les bactéries citées au point 2.

Tache 3. Caractérisation phénotypique des bactéries totales et des bactéries intra-amibiennes (12 mois) :

1) Les bactéries isolées seront caractérisées vis-à-vis de plusieurs familles d'antibiotiques sur la base de tests phénotypiques. Le choix des antibiotiques couvrant les familles testées dépendra de l'identification bactérienne.

2) Le contenu en gènes d'efflux des souches résistantes sera caractérisé par amplification génique

3) Les intégrons de classe 1, 2 et 3 seront recherchés et quantifiés par PCR quantitative multiplex

Tache 4. Communication et publication (6 mois)

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : UMR CNRS 5557 Ecologie Microbienne - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : Mme Sabine Favre-Bonte

Equipe 2 : UMR Inserm 1092 Faculté de médecine - Limoges

Responsable de l'équipe : Mme Marie-Cécile Ploy

Equipe 3 : Université de Poitiers UFR des Sciences de Poitiers

Responsable de l'équipe : M. Yann Héchard

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 144 635 € TTC

Résumé ANTIBIO-TOOLS - 2017_3 ABR_022

Responsable scientifique : Mme Chloé Bonnineau

Organisme : Irstea - Villeurbanne

1. Titre

Projet complet

36 mois

Des outils pour caractériser et suivre les antibiotiques et antibiorésistances dans les écosystèmes aquatiques

2. Questions à la recherche

ABR 1.1 - Sources environnementales d'antibiorésistance : mesure de l'exposition environnementale (quantité d'antibiotiques et « niveau » d'antibiorésistance phénotypique et génotypique dans l'environnement) et systèmes de surveillance de cette exposition.

ABR 2.1 - Rôle de réservoir des différents compartiments environnementaux. Mécanismes d'expansion de l'antibiorésistance (transfert in situ des supports génétiques de la résistance, dispersion et persistance des bactéries antibiorésistantes, etc).

3. Résumé

Objectif détaillé

L'activité humaine ne peut être dissociée de la qualité de l'environnement comme le montre l'actuelle dissémination des antibiorésistances (ABR) dont les conséquences sur la santé sont encore mal évaluées. L'ampleur et la répartition des antibiotiques et ABR dans les milieux aquatiques restent mal connues. Ce manque de connaissance limite l'identification des zones jouant un rôle de réservoir (voire de catalyseur) des ABR. Les communautés microbiennes peuvent aussi jouer un rôle dans le devenir des antibiotiques par exemple en les dégradant, comme observé dans des sols contaminés par ces molécules (Topp et al. 2012). Cependant, les preuves d'une telle biodégradation des antibiotiques dans les milieux aquatiques (comme démontré pour les pesticides ; e.g. Pesce et al. 2013) et son influence potentielle sur la régulation des ABR restent à établir. Si la détection de gènes de résistance spécifiques (résistome) est couramment utilisée pour suivre les ABR, d'autres outils génomiques (quantification des intégrons) ou fonctionnels (approches PICT : Pollution Induced Community Tolerance) sont également particulièrement prometteurs pour caractériser l'adaptation des communautés microbiennes aux antibiotiques et identifier des spots potentiels d'ABR.

Dans ce contexte, les 3 volets de ce projet ont pour but de mieux caractériser l'exposition des milieux aquatiques d'eau douce aux antibiotiques et aux ABR, et d'évaluer l'influence potentielle des communautés microbiennes benthiques sur l'évolution des niveaux d'exposition et d'ABR.

Volet 1 : quantifier les antibiotiques et ABR dans différents compartiments aquatiques (eau de surface, biofilm, sédiment) afin d'identifier des points d'accumulation

Volet 2: comparer plusieurs méthodes de détection des ABR : détection des gènes de résistance, quantification des intégrons, mesure de la tolérance des communautés microbiennes (PICT)

Volet 3 : estimer le potentiel de biodégradation des antibiotiques par des communautés microbiennes du sédiment exposées à ces molécules

L'ensemble des connaissances et outils développés devrait contribuer à la mise en œuvre de nouvelles approches de surveillance environnementale, participant ainsi à rendre opérationnel le concept « one health ». La mise en évidence d'une biodégradation microbienne accélérée des antibiotiques dans le milieu aquatique pourrait ouvrir des perspectives prometteuses pour des stratégies de bioremédiation innovantes permettant de limiter le stockage environnemental des ABR.

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

Le déploiement simultané de méthodes classiques et/ou innovantes de mesures d'antibiotiques et d'ABR sur plusieurs compartiments aquatiques et plusieurs sites (lotiques ou lacustres) est inédit à notre connaissance. Cette approche contribuera à :

- mieux connaître la répartition des antibiotiques et des ABR dans les écosystèmes aquatiques, très peu connue à ce jour ;
- la compréhension des liens entre structure du résistome et fonctions associées à ces résistances (tolérance ou biodégradation) chez les communautés microbiennes ;
- définir les avantages, les spécificités et les limites de chaque méthode, permettant de préciser leur champ d'application.

La biodégradation accélérée des antibiotiques a été récemment démontrée dans le compartiment terrestre, les mesures de biodégradation prévues dans le projet permettront d'estimer son ampleur dans le compartiment aquatique et son éventuelle influence sur les niveaux d'antibiotiques et ABR.

Argumentation du choix des questions

Le suivi terrain permettra de caractériser la répartition des ABR dans le milieu aquatique (ABR1.1) et d'identifier d'éventuels réservoirs d'ABR (ABR2.1). L'étude de différentes méthodes de diagnostic d'ABR contribuera à la mise en place d'un système de surveillance environnemental efficace (ABR1.1). La mesure de biodégradation des antibiotiques par les communautés microbiennes benthiques permettra d'évaluer l'influence potentielle de ce processus microbien sur les antibiotiques et les ABR (ABR2.1).

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet s'appuiera sur une campagne de terrain (2 ans) dans le lac Léman et dans la rivière Arve, sur 2 sites soumis à des rejets d'eaux usées et 2 sites plus préservés, faisant partie d'observatoires environnementaux (SOERE OLA, SIPIBEL) de la Zone Atelier Bassin du Rhône (ZABR).

A chaque suivi :

1. Quantification d'antibiotiques dans l'eau de surface (capteurs passifs : POCIS), dans le biofilm et les sédiments.
2. Évaluation des ABR dans les communautés microbiennes du périphyton et des sédiments : détection de gènes de résistance par PCR ; quantification des intégrons par qPCR ; détermination de l'acquisition de tolérance (approche PICT). Le lien entre ABR et diversité microbienne (pro/eucaryote) sera étudié via des approches de métagénomique. La caractérisation simultanée des facteurs environnementaux permettra d'identifier ceux pouvant influencer la dynamique des ABR.
3. Mesures radiorespirométriques pour estimer la biodégradation d'antibiotiques marqués au ¹⁴C par des communautés microbiennes du sédiment.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Irstea - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : Mme Chloé Bonneau

Equipe 2 : Inra UMR CARTELE - Thonon

Responsable de l'équipe : Mme Agnès Bouchez

Equipe 3 : Institut de chimie de Poitiers ENSIP - UMR 7285 - Poitiers

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Labanowski

Equipe 4 : Université de Limoges GRESE - ENSIL - Limoges

Responsable de l'équipe : M. Christophe Dagot

Equipe 5 : INRA UMR Agroécologie - Dijon

Responsable de l'équipe : M. Fabrice Martin-Laurent

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 792 € TTC

Résumé BiBES - 2017_1_022

Responsable scientifique : M. Armel Gallet

Organisme : Institut Sophia Agrobiotech UMR INRA 1355/CNRS 7254/UNS - Sophia Antipolis

1. Titre

Projet complet

36 mois

Bioinsecticides Bt, Environnement et Santé

2. Questions à la recherche

ACHIM 5 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique.

ACHIM 7.2 - Exposition aux contaminants et effets sur les écosystèmes : Approfondir, au travers d'une approche par compartiment (sol, eau, consommation...) les recherches sur les questions liées aux mélanges des substances et de leurs produits de dégradation et aux risques sanitaires et environnementaux.

ACHIM 11 - Etudes sur les substituants à des agents chimiques dangereux, dans une logique d'amélioration de la santé et la sécurité au travail.

3. Résumé

Objectif détaillé

Les incitations gouvernementales (tel le Grenelle de l'Environnement) encouragent à remplacer les pesticides chimiques par des biopesticides. Les bioinsecticides à base de la bactérie *Bacillus thuringiensis* (Bt) sont les plus utilisés (70% du marché) pour lutter contre les nuisibles. La souche Bt var. *kurstaki* (Btk) est vendue seule ou en association avec des pyréthroides (<http://e-phy.agriculture.gouv.fr>) pour un usage en agriculture et sylviculture. L'accroissement actuel de leur utilisation (4% par an) augmente leur présence dans l'environnement. En effet, après épandage, Btk disparaît seulement après 28 jours de la surface des légumes (1). Btk persiste au moins 24 jours dans l'intestin de drosophiles (données de l'équipe non publiées) et jusqu'à 30 jours dans l'intestin de souris (2). Btk a aussi été détecté dans des échantillons fécaux d'agriculteurs manipulant les produits (3). Les professionnels utilisant Btk, ainsi que toutes les espèces vivant dans les zones d'épandage, sont donc potentiellement soumis à un contact répété aux produits Btk. Il est important de noter que Bt est aussi considérée comme une bactérie opportuniste pour l'homme et est responsable de maladies nosocomiales, de complications respiratoires et de toxi-infections alimentaires (4). Enfin il est aussi admis qu'une intoxication alimentaire bactérienne peut être à l'origine de développement ou d'aggravation de pathologies digestives (comme des maladies inflammatoires chroniques type Crohn ou des cancers) (5).

Une utilisation intensive des bioinsecticides Bt pourrait ainsi avoir une incidence sur la faune et la santé publique. Il convient donc d'anticiper les impacts potentiels sur le long terme et d'analyser les risques environnementaux et sanitaires liés à l'ingestion des produits Btk afin d'éviter de reproduire les déboires passés causés par les pesticides chimiques. D'ailleurs, l'ANSES a émis un avis en juillet 2013 (Saisine n° 2013-SA-0039) soulignant le manque d'études sur les effets à long terme de Btk et sur la probable sous-estimation de l'implication de Bt dans des toxi-infections alimentaires. Dans ce projet, en utilisant le modèle de laboratoire *Drosophila melanogaster*, nous proposons d'analyser l'impact de l'ingestion chronique de Btk et du mélange Btk/pyréthroides sur:

- 1- la physiologie intestinale et les conséquences métaboliques systémiques,
- 2- l'homéostasie cellulaire intestinale d'individus génétiquement prédisposés à développer des pathologies intestinales.

Nos travaux déboucheront sur une évaluation objective des risques consécutifs à une exposition à de faibles doses de bioinsecticides Btk, permettant ainsi l'élaboration de mesures de protection sanitaire et environnementale.

1. Raymond et al., PLoS 6 (2010)
2. Oliveira-Filho et al., Bull Environ Contam Toxicol 83 (2009)
3. Jensen et al., Appl Environ Microbiol 68 (Oct, 2002)

4. Celandroni et al., FEMS Microbiol Lett 361 (2014)
5. Gersemann et al., World J Gastroenterol.17 (2011)

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

Notre projet s'attache, en utilisant pour la première fois un excellent modèle de laboratoire, à caractériser les effets non intentionnels liés à une intoxication par des produits à base de Btk. Nos approches combinées de génétique, biologie cellulaire et physiologie nous permettent de déceler sur le long terme des effets non létaux, mais potentiellement néfastes, qui seraient beaucoup plus difficilement mis en évidence par des approches toxicologiques classiques. L'utilisation de la drosophile, en s'appuyant sur les innombrables outils et banques de données disponibles, aboutira à l'identification de marqueurs conservés dans le règne animal. Nos résultats permettront ainsi de rapidement cibler les problèmes de toxicité de Bt chez d'autres organismes et potentiellement chez l'homme.

Argumentation du choix des questions

Les bioinsecticides Bt se substituent de plus en plus aux insecticides chimiques et peuvent donc être considérés comme des contaminants émergents. Notre équipe a mis au point une stratégie expérimentale d'étude de l'intoxication par Btk d'un organisme modèle dans des conditions proches de celles trouvées dans l'environnement. Ceci nous permet d'évaluer in vivo l'impact, à court terme et à long terme, d'une intoxication par ces produits, même à faible dose. Les mécanismes régissant la physiologie intestinale étant conservés à travers le règne animal (1), il est fort probable que l'ingestion de Btk ait un impact plus large sur l'écosystème si des marqueurs conservés sont affectés chez la drosophile. Celle-ci peut ainsi se révéler être un excellent modèle pour des études in vivo sur la nocivité chronique de (bio)pesticides présents à faible dose dans l'environnement, qui serviront de base pour l'étude de leur effets non-intentionnels sur d'autres organismes allant des insectes aux mammifères (y compris l'homme).

1. Pasco et al., Histol Histopathol. Vol 30, (2015)

Description des méthodes mises en œuvre

Nous testerons deux formulations de Btk: Dipel (Btk seul) et Bactospeine (Btk + pyréthrine). Elles seront comparées à des contrôles "eau" et pyréthrine seule. Les produits seront utilisés aux doses préconisées par le fabricant et mélangés au milieu d'élevage selon notre protocole standardisé d'intoxication. Nous possédons tous les outils et marqueurs génétiques, cellulaires et moléculaires permettant de suivre in vivo l'impact sur la physiologie intestinale. Nous étudierons aussi l'impact sur le métabolisme intestinal et systémique en dosant les métabolites circulants et stockés dans les différents organes. Nous étudierons à la fois les impacts aigu et chronique. Nous mènerons en parallèle nos études sur des individus sains et prédisposés au développement de pathologies intestinales. Ces derniers présenteront différents fonds génétiques semi-permissifs (sélection d'allèles de gènes ayant des orthologues mammaliens) qui favorisent des états intestinaux pro-inflammatoire et pro-oncogénique. Les objectifs cités ci-dessus seront menés en parallèle sur toute la durée du contrat, soit 36 mois.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Institut Sophia Agrobiotech UMR INRA 1355/CNRS 7254/UNS - Sophia Antipolis
Responsable de l'équipe : M. Armel Gallet

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 123 829 € TTC

Résumé BODY - 2017_1_043

Responsable scientifique : M. Gabriel Livera

Organisme : Laboratoire de Développement des Gonades, Unité Mixte de Recherche U967, Cellules souches, stabilité génétique et radiations - Fontenay-aux-Roses

1. Titre

Projet complet

36 mois

Caractérisation des effets d'une exposition in utero à un analogue du BPA, le BPAF sur le développement des cellules germinales femelles chez l'Homme et la souris.

2. Questions à la recherche

ACHIM 1 - Étude des effets sur l'homme et l'environnement de faibles doses des agents CMR (catégories 1A et 1B du règlement CLP) ou perturbateurs endocriniens et/ou en cumuls d'exposition.

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement).

ACHIM 11 - Etudes sur les substituants à des agents chimiques dangereux, dans une logique d'amélioration de la santé et la sécurité au travail.

3. Résumé

Objectif détaillé

La vie fœtale est une période où les cellules germinales (CG) de l'ovaire sont extrêmement sensibles. Il a notamment été montré qu'une exposition fœtale au Bisphénol A (BPA) altère les CG méiotiques et conduit à des problèmes d'aneuploïdies chez l'adulte dans plusieurs espèces. Pendant la vie fœtale, les cellules germinales (CG) primordiales, cellules prolifératives et pluripotentes, vont se différencier et initier la Prophase I (Prf I) de méiose au cours de laquelle se produisent des événements de recombinaison homologue. En fin de vie fœtale, les ovocytes (CG femelles) vont se bloquer en fin de Prf I jusqu'à la reprise de la méiose à la puberté. L'orchestration des acteurs impliqués dans l'initiation et la progression de la Prf I permet la ségrégation correcte des chromosomes en métaphase. Durant ces étapes, les CG sont vulnérables et toute perturbation peut conduire à des problèmes d'aneuploïdie germinale mais aussi de cancers germinaux ovariens. Notre laboratoire s'est toujours intéressé aux effets reprotoxiques de perturbateurs endocriniens (PE) tels que les Bisphénols. Nous avons mis en évidence que, chez la souris, l'exposition in utero à un analogue structural du BPA, le bisphénol AF (BPAF), induisait dans l'ovaire i) un défaut d'initiation de Prf I de méiose, ii) une altération du nombre de CG en fin de vie fœtale et iii) une hypofertilité des femelles adultes. Certains éléments semblent indiquer que ces problèmes résultent d'une mauvaise différenciation germinale due à une dérégulation d'acteurs « pro-méiotiques » potentiellement dûe à une altération de la méthylation de l'ADN.

Ainsi, l'objectif du projet BODY est de caractériser chez la Souris et l'Homme, les effets du BPAF sur la différenciation des CG fœtales femelles et de relier ces effets à des altérations de Prf I pendant la vie fœtale et des altérations de ploïdie ovocytaire à la reprise de la méiose à l'âge adulte.

Trois modèles complémentaires seront exploités. Un modèle d'exposition in vivo chez la souris, un modèle d'exposition in vivo d'ovaire fœtal humain xénotransplanté chez la souris qui permet d'évaluer les effets à moyen terme et enfin un modèle d'exposition de CG humaines dérivées in vitro de cellules souches induites (iPS) et qui permet une approche plus mécanistique. Ces modèles permettront: i) à court-terme, d'évaluer dans les CG les dérégulations transcriptionnelles et épigénétiques à l'origine du défaut de différenciation observé, ii) à moyen-terme, d'évaluer les effets du BPAF sur le bon déroulement de la Prf I de méiose et iii) à long-terme, d'évaluer l'effet du BPAF sur la qualité ovocytaire et la survenue potentielle de cancers germinaux ovariens.

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

Le BPAF est un PE dont l'utilisation est limitée à la fabrication des fluoroélastomères mais du fait de son analogie avec le BPA, il a été proposé par l'ANSES en 2013 comme potentiel substituant. Ainsi, il est important d'étudier les effets de cette molécule et cela particulièrement pendant la vie fœtale, période de sensibilité de l'ovaire face aux polluants. De plus, pour la première fois, nous réaliserons une corrélation entre l'aneuploïdie, des défauts de recombinaison homologue et des dérégulations transcriptionnelles et/ou épigénétiques avant l'initiation méiotique.

Argumentation du choix des questions

Q1: Agents chimiques et polluants émergents (items 1,2,3 et 11)

Q2: Cancers (items 1,4 et 5)

Le projet s'inscrit totalement dans le cadre du présent appel d'offre visant à caractériser les effets reprotoxiques d'une exposition chronique à faible dose d'un PE : le BPAF au cours de la vie fœtale. De plus, une attention particulière sera portée sur le devenir tumorigène des CG femelles adultes ayant subi un défaut de différenciation et une altération transcriptionnelle pendant la vie fœtale.

Description des méthodes mises en œuvre

Modèles :

[a]Souris: Exposition in utero pendant la phase proliférative et la Prf I de méiose.

[b]Homme (xénogreffe) : Exposition de souris athymiques greffées avec des ovaires fœtaux humains issus d'interruption volontaire de grossesse. Les souris greffées seront exposées pendant 8 à 10 semaines, temps nécessaire pour que les CG soient en méiose.

nb: les souris gestantes et greffées sont exposées au BPAF à 2500µg/l par eau de boisson. Des résultats préliminaires nous indiquent que les taux sériques des souris en fin d'exposition au BPAF exposées sont de l'ordre de 10-8M.

[c]Homme (CG dérivées d'iPS) : Exposition in vitro court-terme (2-4jours) au BPAF à 10-8M des CG humaines dérivées d'iPS.

Remarques: -Tous ces modèles ont été développés au laboratoire et sont utilisés en routine.

-Des dosages du BPAF (eau de boisson, sérum, milieux de culture) seront réalisés régulièrement afin de vérifier le niveau d'exposition.

Méthodes et calendrier :

[axe1]Régulation de la différenciation germinale après exposition (modèles a, b et c): Analyse transcriptomique et de méthylation de l'ADN par séquençage pendant la phase pluripotente proliférative des CG (Années 1, 2 et3).

[axe2]Evaluation des altérations durant la Prf I de méiose (modèles a et b) : Etalements de chromosomes en Prf I et étude de marqueurs méiotiques (Année 1).

[axe3]Evaluation des effets à long terme sur les ovocytes (modèle a) : ploïdie ovocytaire, évaluation de la ségrégation correcte des chromosomes en métaphase. Evaluation de marqueurs de cancers germinaux dans l'ovaire (Années 2 et 3).

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Laboratoire de Développement des Gonades Unité Mixte de Recherche U967, Cellules souches, stabilité génétique et radiations - Fontenay-aux-Roses

Responsable de l'équipe : M. Gabriel Livera

Equipe 2 : Hôpital Antoine Béclère Médecine de la Reproduction - Clamart

Responsable de l'équipe : Mme Alexandra Benachi

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 200 000 € TTC

Résumé CARBATOX - 2017_1_102

Responsable scientifique : Mme Laurence Salome
Organisme : CNRS IPBS UPS/ UMR 5089 - Toulouse

1. Titre **Projet complet** **24 mois**

Détection en milieu aquatique et impact sur organismes vivants de la carbamazépine en mélange avec d'autres substances

2. Questions à la recherche

ACHIM 7.1 - Exposition aux contaminants et effets sur les écosystèmes : Milieux aquatiques (marins et continentaux). On privilégiera les résidus de produits pharmaceutiques (à l'exclusion des antibiotiques) et de produits de soin ; des propositions sont également attendues sur les interactions entre polluants et nanoparticules, les expositions aux microplastiques et leurs effets...

ACHIM 7.2 - Exposition aux contaminants et effets sur les écosystèmes : Approfondir, au travers d'une approche par compartiment (sol, eau, consommation...) les recherches sur les questions liées aux mélanges des substances et de leurs produits de dégradation et aux risques sanitaires et environnementaux.

3. Résumé

Objectif détaillé

Pour consolider les connaissances et adapter la lutte contre les micropolluants dans l'eau, nous proposons de traiter parallèlement les questions de la détection rapide et in situ et de l'impact écotoxicologique de produits pharmaceutiques en mélange.

La détection reposera sur notre nouvelle biopuce pour la mesure parallélisée de la dynamique conformationnelle de molécules d'ADN uniques qui permet la détection ultra-sensible de molécules induisant des changements structuraux de l'ADN par interaction directe. Les conséquences de l'exposition aux substances seront évaluées sur des organismes aquatiques en évaluant les effets sur la reproduction et le développement de mollusques et planaires en s'appuyant sur des marqueurs moléculaires et des analyses macroscopiques.

Le projet se focalisera sur un anti-épileptique, la carbamazépine, pour lequel nous avons d'ores et déjà montré qu'il est détecté par la biopuce et a des effets sur la reproduction de planaires (moins de cocons produits) et le développement de mollusques de cours d'eau français (retard d'éclosion) à des concentrations environnementales. Nous proposons d'aborder le cas complexe mais pertinent de sa présence en mélange avec d'autres substances, en particulier d'autres produits pharmaceutiques (notamment estradiols et diclofenac inscrits sur la liste de vigilance de la Directive Cadre sur l'Eau). Le signal mesuré par la biopuce est-il modifié? Par quelles substances et dans quelle mesure? Les effets toxicologiques sur les organismes vivants sont-ils impactés? Une corrélation est-elle observée entre signal mesuré par la biopuce et les perturbations induites sur les organismes aquatiques choisis pour l'étude?

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

La recherche sur l'impact éco-toxicologique de micropolluants est un domaine émergent. Dans ce contexte, l'étude d'un médicament en mélange conduira à des résultats à la fois nouveaux et pertinents. En effet, ces substances sont généralement trouvées en combinaison avec leurs produits de dégradation ou d'autres contaminants : produits pharmaceutiques ou autres.

La biopuce dont nous voulons évaluer la capacité à détecter la carbamazépine en mélange avec d'autres substances a été développée récemment à l'IPBS. Elle repose sur une technique originale et innovante de mesures à l'échelle de la molécule unique, en rupture avec les méthodes conventionnelles en matière d'analyses de l'eau.

Argumentation du choix des questions

Les résidus de médicaments font partie des contaminants émergents dont la présence dans les milieux aquatiques est une préoccupation majeure. D'importants efforts de recherche sont à fournir pour connaître l'impact des pharmaceutiques (seuls et en mélanges) sur les écosystèmes, et ainsi contribuer à fixer un cadre pour la réglementation de ces substances (seuils de tolérance). Par ailleurs, et de même que pour les perturbateurs endocriniens, est attendu le développement de méthodes de détection en ligne, sensibles et rapides.

Le candidat-médicament retenu pour ce projet est la carbamazépine. Résistante aux traitements d'eaux usées de routine, elle peut être éliminée par des traitements additionnels plus efficaces mais plus coûteux tels qu'ozonation ou adsorption sur charbon actif. La carbamazépine constitue donc un cas d'étude intéressant pour évaluer la faisabilité de mise en place d'un traitement optimisé d'une eau de rejet contaminée. L'analyse sur la biopuce de l'eau traitée de manière conventionnelle serait un indicateur de la nécessité de diriger, ou non, l'effluent vers une dernière étape de traitement complémentaire avant rejet.

Description des méthodes mises en œuvre

Mise en place des conditions de réalisation du projet (T0 à 2 mois) :

- Prélèvement et analyse haute résolution et large spectre (sous-traité à Profilomic) d'au moins deux échantillons d'effluents de stations de traitement de rejets hospitaliers et d'eaux usées domestiques contenant la carbamazépine pour arrêter une liste des substances qui entreront dans la composition des mélanges et les gammes de concentration à explorer.
- Formation des personnels techniques recrutés, respectivement à Toulouse et Albi, pour la réalisation des analyses sur biopuce et à Albi pour les études de toxicité.

Mesures sur la biopuce de solutions de carbamazépine dans l'eau en mélange avec les substances définies à l'étape précédente (T2 à 24)

- Recherche de l'existence de modifications du signal observé pour la Carbamazépine seule et détermination des seuils de concentration correspondants.
- Influence de paramètres physico-chimiques tels que température et salinité.

Effets de la carbamazépine, seule et en mélange selon les concentrations et molécules identifiées, sur le développement d'un mollusque dulçaquicole et sur la reproduction de la planaire (niveau transcriptomique et macroscopique) (T2 à 24)

Etablissement des corrélations entre mesures sur biopuce et effets écotoxicologiques (T6 à 24)

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : CNRS IPBS UPS/CNRS UMR 5089 - Toulouse

Responsable de l'équipe : Mme Laurence Salome

Equipe 2 : PRES Toulouse Institut National Universitaire Champollion - Albi

Responsable de l'équipe : Mme Florence Geret

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 206 153 € TTC

Résumé Coriolis - 2017_2 RF_015

Responsable scientifique : Mme Isabelle Deltour

Organisme : Centre International de Recherche sur le Cancer, Section Environnement et Radiation - Lyon

1. Titre

Projet complet

36 mois

Exposition de la population française aux radiofréquences dues à la téléphonie mobile

2. Questions à la recherche

RFES 4.1 - Recherche sur caractérisation de l'exposition réelle des populations aux émissions des équipements radioélectriques (lors des communications et des téléchargements par exemple) utilisés près du corps (tablettes, etc.) et relative au développement d'un nouvel indicateur d'exposition.

3. Résumé

Objectif détaillé

Des informations fiables et à jour sur les expositions aux rayonnements non-ionisants sont essentielles pour guider les décisions des pouvoirs publics sur la protection de la population française à l'encontre de ces rayonnements, et pour interpréter la pertinence des résultats scientifiques sur leurs effets sanitaires. Ceci manque en France, en particulier pour une des sources principales de radiofréquences, les téléphones mobiles. L'objectif principal de ce projet est de combler cette lacune en utilisant un nouveau système d'exposimétrie des individus dans différentes régions de France.

En Suède, il a été montré que l'introduction des réseaux 3 G a conduit à une diminution des niveaux d'émission des mobiles en comparaison à ceux créés par la technologie GSM (Persson et al, 2012). Une étude suisse a estimé, sur la base de modélisations et d'exposimétrie sur 95 individus, que, en 2012, 70 % à 93 % des expositions totales provenaient du téléphone mobile (Roser et al, 2015, Lauer et al, 2013). Enfin, concernant les expositions crêtes en France, Viel et coll.(2009) ont montré que celles des objets mobiles dominaient.

Cependant les études souffrent d'incertitude ou couvrent uniquement certaines configurations; de plus, l'impact de la 4G sur l'exposition de la population, ou encore des petites antennes, n'a pas été évalué.

Pour répondre à cette problématique, la présente étude se base sur le système DEVIN et l'application Xmobisense.

Les objectifs de l'étude sont de :

1- Décrire les expositions de volontaires en France grâce aux systèmes DEVIN, et les positions d'usages des téléphones et tablettes.

2- Relier ces expositions aux informations collectées par le logiciel Xmobisense, des opérateurs de téléphonie mobile si possible, et aux densités des réseaux.

3- Intégrer ces informations au projet Cosmos et d'anticiper les évolutions futures des expositions aux RF.

4- Publier les résultats sur:

a. La relation entre niveaux de puissance émise observés via les systèmes Devin et les caractéristiques environnementales

b. L'exposition dans les différentes parties du corps en fonction des usages observés via les systèmes Devin

c. La relation entre puissance reçue et mesures d'expositions environnementales.

Il est important de décrire précisément l'exposition des individus en France, notamment de vérifier l'hypothèse de diminution des expositions (3G et 4G en comparaison de la 2G) et d'étudier la dépendance des expositions des individus à des paramètres tels la densité locale des antennes, les usages, les protocoles, les fréquences. De plus, en améliorant la connaissance du positionnement des téléphones par rapport au corps des utilisateurs pour différents usages, le projet permettra d'évaluer précisément l'exposition des différentes parties du corps des utilisateurs.

Ce projet servira aussi aux estimations de l'exposition pour l'étude Cosmos, la cohorte d'utilisateurs de téléphones mobiles qui étudie les effets éventuels de la téléphonie mobile, et d'autres nouvelles technologies sur la santé.

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

En raison des évolutions technologiques rapides, les expositions de la population française restent mal connues, en particulier celles liées à l'usage des objets mobiles par le sujet lui-même. Les expositions ne peuvent être complètement quantifiées par les exposimètres classiques souvent portés à la ceinture ou dans un sac à dos, engendrant des erreurs notables.

Le projet Coriolis produira une connaissance fiable et à jour des expositions aux radiofréquences, qui permettra de guider les décisions des pouvoirs publics en matière de protection de la santé des populations et l'interprétation des travaux de recherche.

Le système DEVIN, développé expérimentalement grâce au PNREST de l'Anses, mesure les puissances et fréquences des émissions en voie montante (émissions du mobile vers la station de base). Il couvre les fréquences de la téléphonie mobile 0,9, 1,8 et 2,6 GHz. La coque collée au mobile et munie de capteurs, est complétée par trois petits badges électroniques répartis sur le corps (typiquement dans des poches), dont le but est de catégoriser la position relative du téléphone par rapport au corps.

Xmobisense, une application embarquée sur le mobile, enregistre les protocoles de communication, les niveaux de réception de la voie descendante (émissions de la station de base vers le mobile), et des informations d'usage (latéralité, kits mains libres).

Argumentation du choix des questions

Ce projet adresse la question de recherche « Caractérisation des expositions », point 1 : « Exposition réelle des populations ».

Cette étude informera les décideurs de santé publique sur les expositions de la population française, qui doit être protégée, et les scientifiques sur la meilleure manière d'étudier les liens entre les expositions et la santé.

Description des méthodes mises en œuvre

Work Package 1- Fabriquer, calibrer, tester une petite série d'unités; formation (Année 1)

WP 2- Mesurer les niveaux de puissance en communication et la position du téléphone, grâce aux systèmes Devin et XMobisense, dans la vie quotidienne de 300 volontaires à Lyon, Paris, Rennes, Bordeaux, Caen, Toulouse/Marseille (Années 1-3)

WP 3- Fusionner les informations de densité de réseaux (ANFR) avec les informations d'exposimétrie et si possible, des opérateurs. Analyser, publier les résultats. Etude prospective des évolutions des réseaux RF (Années 1-3)

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Centre International de Recherche sur le Cancer Section Environnement et Radiation - Lyon

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Deltour

Equipe 2 : Telecom ParisTech

Responsable de l'équipe : M. Joe Wiart

Equipe 3 : IRAS, Universiteit Utrecht, Division Environmental Epidemiology – Utrecht, Pays-Bas

Responsable de l'équipe : M. Roel Vermeulen

Equipe 4 : CEA - Grenoble

Responsable de l'équipe : M. Serge Bories

Equipe 5 : CSTB, Division Santé Confort - Marne la Vallée

Responsable de l'équipe : Mme Dorothée Marchand

Equipe 6 : Inserm U1085 – IRSET - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Rémi Béranger

Equipe 7 : Ecole Pratique des Hautes Etudes, Laboratoire IMS - Talence

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Lagroye

Equipe 8 : CHU-Inserm CIC - Toulouse

Responsable de l'équipe : Mme Claire Thalamas

Equipe 9 : Agence nationale des fréquences – Maisons-Alfort

Responsable de l'équipe : Mme Emmanuelle Conil

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 398 874 € TTC

Résumé CRESPINET - 2017_1_101

Responsable scientifique : Mme Nicole Le Moual

Organisme : Inserm U1168 - Villejuif

1. Titre

Projet complet

36 mois

Impact des expositions environnementales aux produits de NETtoyage et de désinfection sur la santé RESPIratoire des nourrissons et très jeunes enfants en Crèches

2. Questions à la recherche

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement).

AIRR 1 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules présents dans l'air, notamment de lieux peu étudiés (commerces, bureaux, établissements de soins, moyens de transport).

AIRR 3 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur).

3. Résumé

Objectif détaillé

Le but du projet est d'étudier l'impact des expositions aux produits de nettoyage/désinfection sur la santé respiratoire des nourrissons et enfants (<3 ans) en crèches, avec 2 objectifs spécifiques:

1/ évaluer l'exposition aux produits par des méthodes novatrices et complémentaires: mesures dans l'environnement, questionnaire détaillé, identification des composés des produits via une base de données et une application smartphone pour scanner le code-barres du produit utilisé et informer sur son usage

2/ déterminer l'impact d'une exposition précoce en crèche et au domicile sur la santé respiratoire des enfants

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

L'exposition aux produits de nettoyage est un facteur de risque émergent pour la santé respiratoire des enfants (Le Moual N 2016). A domicile, une association entre l'utilisation de ces produits par les parents et les sifflements a été suggérée chez de très jeunes enfants (<18 mois; Herr M 2012; Casas L 2012). Les substances chimiques en cause restent mal connues. Quelques études suggèrent une association entre certains composés organiques volatils et l'asthme (Mendell MJ 2007; Tagiyeva N 2014) dont une seule chez de jeunes enfants (<3 ans; Rumchev K 2004). Les détergents/désinfectants peuvent contenir des allergènes, irritants et perturbateurs endocriniens (Dunagan SC 2011). Les enfants fréquentant les crèches pourraient être particulièrement exposés: les tâches de nettoyage sont souvent réalisées en leur présence (Wei W 2015); les très jeunes enfants ont tendance à mettre les objets à la bouche et pourraient être exposés via plusieurs voies d'exposition (ingestion, inhalation, cutanée). Les expositions environnementales en crèche ont été peu étudiées en lien avec la santé. L'importance d'étudier l'impact de l'exposition environnementale précoce sur la santé de l'enfant a été soulignée notamment pour mieux évaluer les origines développementales de la santé (DOHaD) et développer des stratégies de prévention (Bousquet J 2015).

L'originalité du projet CRESPINET réside dans le fait qu'aucune étude épidémiologique à ce jour n'a porté sur: 1) l'effet de l'exposition précoce aux produits de nettoyage en crèche sur la santé respiratoire au cours des premières années de vie; 2) l'utilisation de méthodes complémentaires et novatrices pour améliorer l'évaluation de ces expositions, via une application smartphone et la mesure de composés organiques volatils (COV) et semi-volatils (COSV) pertinents.

Argumentation du choix des questions

Le projet satisfait les questions: AIR1 évaluation de l'exposition en crèche, lieu de vie peu étudié à ce jour en lien avec la santé respiratoire des enfants; AIR3 identification d'outils novateurs et complémentaires pour évaluer l'exposition chronique à la pollution de l'air intérieur: application smartphone et mesures de polluants spécifiques pertinents; ACHIM2 évaluation des risques sanitaires dans une population de très jeunes enfants particulièrement sensible à ces risques.

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet porte sur la réalisation d'une étude épidémiologique auprès d'enfants de crèches françaises. Un échantillon de 400 crèches (en moyenne 30 enfants/crèche; Wei W 2015) en Ile de France sera tiré au sort à partir du fichier des Etablissements d'Accueil de Jeunes Enfants [2018]. Nous faisons l'hypothèse que le taux d'acceptation des crèches sera de 25 % et celui des parents au sein des crèches participantes sera d'au moins 50 % (cf. Enquête de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur 2011), soit 1500 à 2500 enfants. Un partenariat sera développé avec la Mairie de Paris qui est intéressée par l'étude (Romand E).

Chacune des crèches fera l'objet d'une visite [2018-2019] par un enquêteur spécialisé et formé qui: i) précisera les objectifs de l'étude aux personnels/parents de la crèche et transmettra le matériel de collecte des données (questionnaire, smartphone); ii) réalisera des prélèvements de poussières au sol (mesure des COSV: dont triclosan, muscs de synthèse, alkylphénols) par un aspirateur adapté (Raffy G 2016)) et disposera les appareils de mesure de la qualité de l'air intérieur (dioxyde de carbone et COV (ex: terpènes, éthers de glycol)); iii) collecter selon un calendrier détaillé des tâches de nettoyage des pièces (ex: toilettes, dortoir) et surfaces (ex: jouets, vitres, tables à langer).

Un questionnaire standardisé, utilisé dans une cohorte parents-enfants (sepages.inserm.fr), portant sur l'utilisation de produits, la santé respiratoire et les facteurs de confusion potentiels sera complété par les parents. La santé respiratoire des enfants sera aussi évaluée par un groupe d'experts (pédiatres) à partir des informations disponibles sur les carnets de santé.

Ce projet bénéficiera de technologies innovantes pour évaluer 1/les expositions: le personnel et les parents scanneront les codes-barres des produits utilisés (Quinot C et al 2016; COBANET PNR-EST-2015), dans la crèche et à domicile, et documenteront la fréquence et l'usage des produits. Les bases de données associées (compositions produits) sont en cours de mise en place; 2/la santé respiratoire des enfants et son suivi bimestriel via une application smartphone qui sera développée pour ce projet [2018-2019].

L'analyse statistique des données [2019-2020] portera sur les relations entre les différents estimateurs des expositions, puis entre les expositions et la santé respiratoire des enfants (notamment prévalence et incidence de sifflements), après prise en compte des facteurs de confusion potentiels.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Inserm U1168 - Villejuif

Responsable de l'équipe : Mme Nicole Le Moual

Equipe 2 : Centre scientifique et technique du bâtiment, Département Energie, Santé, Environnement - Marne-la-Vallée

Responsable de l'équipe : Mme Corinne Mandin

Equipe 3 : Inserm, ADR Rhône-Alpes Auvergne Institut Albert Bonniot - Grenoble

Responsable de l'équipe : Mme Valérie Siroux

Equipe 4 : EHESP, LERES - Rennes

Responsable de l'équipe : Mme Barbara Le Bot

Equipe 5 : EPICONCEPT - Paris

Responsable de l'équipe : M. Etienne Sévin

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 229 872 € TTC

Résumé DEP-AsthmA - 2017_1_232

Responsable scientifique : M. Christophe Paris

Organisme : CHU Rennes Centre de Consultations de Pathologie Professionnelle et Environnementales

1. Titre

Projet complet

36 mois

Déterminants environnementaux et professionnels du contrôle et de la sévérité de l'asthme de l'adulte

2. Questions à la recherche

AIRR 2 - Etudes ou développement d'outils visant à identifier l'effet d'aérocontaminants du milieu de travail notamment les aérocontaminants ou agents chimiques allergisants du milieu de travail.

AIRR 4 - Etude des effets des cumuls d'exposition et développement d'indicateurs correspondants (air intérieur, polluants atmosphériques, ...).

3. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif principal de cette étude est de caractériser les déterminants professionnels du contrôle, de la sévérité et de l'aggravation de l'asthme, et en particulier de comparer l'asthme aggravé par le travail aux autres phénotypes d'asthme.

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

L'asthme est une affection respiratoire fréquente, qui touche aujourd'hui environ 8% de la population active [Henneberger 2011]. En France, interrogés lors de l'étude décennale santé de 2003, la prévalence estimée d'asthme actif est de 6,0% (5,7 à 6,4) (Delmas 2010). Les épisodes d'exacerbations d'un asthme actif sont des événements courants chez ces malades, qui peuvent toucher la moitié des individus chaque année. Il est estimé que 8,8% de ces patients consulteront en urgence pour leur asthme, et que 0,17% seront hospitalisés pour la même raison (Moorman 2007). La prévention de ces épisodes d'exacerbations est importante, car la sévérité des épisodes est associée à un déclin accéléré de la fonction respiratoire (O'Byrne 2009).

S'il existe de nombreux facteurs environnementaux associés à l'asthme comme en particulier la pollution atmosphérique (CAI 2016), les produits domestiques (Matulonga 2016), l'air intérieur (Balmes 2014) et le statut socio-économique (Anto 2012), l'environnement professionnel est également un facteur de risque établi de l'asthme de l'adulte. Depuis une dizaine d'années, l'attention s'est portée sur le rôle des expositions professionnelles sur l'évolution de l'asthme, et en particulier les exacerbations (Kim 2016). Ainsi à côté de l'asthme professionnel proprement dit, la notion d'asthme aggravé par le travail (AAT) s'est progressivement développée avec une définition par l'ATS comportant 4 critères diagnostiques (Henneberger 2011). Toutefois, peu de travaux ont été consacrés en France à l'AAT, et cette forme d'asthme reste relativement peu connue.

Argumentation du choix des questions

Ce projet correspond de manière directe à AIRR2 (évaluation des effets de polluants allergisants en milieu de travail, et au cumul des expositions sur l'asthme (AIRR4). L'approche sera centrée sur l'évaluation des expositions professionnelles à l'aide de différentes approches (questionnaires spécifiques, matrice), et en prenant en compte également les sources principales d'exposition domestique. Une attention particulière sera portée sur le contrôle, la sévérité et l'aggravation de l'asthme. Ce projet bénéficie de plusieurs compétences sur les déterminants de l'asthme de l'adulte (N Le Moual, R Varraso), sur l'évaluation des expositions professionnelles (N Le Moual, O Dumas, C Paris) et domestiques (N Le Moual, O Dumas, et les aspects cliniques de l'asthme (C Paris), associées à l'équipe NUTRI-Net-Santé (S Herberg, P Galan). La prise en compte de ces différents facteurs permettra de mieux caractériser leurs effets respectifs, d'améliorer les connaissances sur les asthmes aggravés par le travail et de proposer des priorités de prévention.

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet repose sur l'enquête NUTRI-NET Santé. Il vise à recueillir auprès des sujets de cette étude différents déterminants par questionnaires pour la plupart déjà validés:

- Caractéristiques cliniques des asthmes, et évaluation du contrôle (Asthma Control Test) et de la sévérité (GINA 2014), relevés des exacerbations (exacerbations, recours au traitement de courte durée, consultations, etc), à partir de questionnaires standardisés existants.

- Relevés et évaluation semi-quantitatives des principales expositions professionnelles à des allergènes et des irritants respiratoires professionnels, (questionnaire taches mis au point dans notre équipe, matrice asthme (<http://asthmajem.vjf.inserm.fr/>)).

Relevé des principales utilisations de produits domestiques et des sources de pollution intérieure (questionnaires du DSET / EHESP, et Equipe 1168),

Les phénotypes d'asthme ((asthme professionnel -AP-, aggravé par le travail -AAT-, asthme sans relation avec le travail -ASRT-) seront déterminés par algorithme en fonction de l'âge d'apparition, des symptômes, de la nature des expositions professionnelles et domestiques (présence d'allergènes et/ou d'irritants), et de rythmicité de la clinique avec les expositions professionnelles. En particulier, l'AAT sera défini à partir des 4 critères de l'ATS (Henneberger 2011): asthme pré-existant ou nouveau, relation temporelle cohérente, caractéristiques de l'exposition en faveur d'un risque respiratoire, absence d'allergènes respiratoires connus

L'analyse visera à caractériser les différents phénotypes d'asthme, à décrire les différents facteurs de risque de manière indépendante ou par clusters et à décrire l'influence respective sur le contrôle, la sévérité et les exacerbations, de ces différents facteurs professionnels et domestiques là encore de manière indépendante ou en association.

Le calendrier s'étalera sur 3 ans, 1 an pour la mise au point des questionnaires et le recueil des données, 2 ans pour l'analyse et la valorisation

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : CHU Rennes Centre de Consultations de Pathologie Professionnelle et Environnementales

Responsable de l'équipe : M. Christophe Paris

Equipe 2 : INSERM Villejuif

Responsable de l'équipe : Mlle Raphaëlle Varraso

Equipe 3 : Université Paris 13, équipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle

Responsable de l'équipe : Mme Pilar Galan

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 204 € TTC

6. Commentaire

La faisabilité du projet est excellente. En effet ce projet associe 3 équipes reconnues dans le domaine de l'épidémiologie de l'asthme ou des pathologies professionnelles, et dans la coordination de l'étude NutriNet-Santé, comme en témoigne les nombreuses publications internationales. Ces équipes ont l'habitude de collaborer ensemble (thèse en cotutelle en cours entre l'équipe 2 & 3, publication commune entre 1 & 2). Les données recueillies dans une étude ancillaire précédente ont déjà permis de recueillir plus de 3 000 sujets asthmatiques sur environ 40 000 réponses. Enfin, les autorisations légales sont disponibles, permettant un démarrage rapide du projet.

Résumé EBB0 - 2017_1_071

Responsable scientifique : M. Patrick Chevret

Organisme : INRS Laboratoire Réduction du Bruit au Travail - Vandoeuvre-lès-Nancy

1. Titre

Projet complet

30 mois

Exposimètre de bruit pour les bureaux ouverts

2. Questions à la recherche

N2SON 2 - Etudier les mécanismes d'action du bruit pour les effets à long terme, associés à une exposition prolongée du bruit, qui tiennent compte des facteurs modificateurs identifiés (caractéristiques du bruit, contextes environnementaux, territoriaux et humains, contextes individuels) et documenter les chaînes de causalité bruit-gêne-stress-effet. Ceci, notamment pour les travailleurs.

3. Résumé

Objectif détaillé

L'évaluation de la nuisance sonore pour les travailleurs s'exprime généralement au moyen du niveau de bruit de fond, du niveau crête ou du niveau d'exposition. Dans les bureaux ouverts (open-spaces), les salariés sont soumis à des niveaux inférieurs aux limites réglementaires. Ils expriment néanmoins une gêne en lien avec le bruit. Le projet ANSES GABO (2011-2014) avait permis de montrer le rôle fondamental des bruits de conversations intelligibles dans la gêne ressentie par les personnes au travail. Dans la continuité, cette nouvelle étude s'attache à développer des outils d'évaluation de la fatigue en lien avec l'ambiance sonore. Les travaux viseront à :

- préciser l'indicateur d'exposition au bruit adapté aux bureaux ouverts, sur la base des travaux en cours entre les partenaires du projet ;
- conduire des observations et des enquêtes en entreprises sur la fatigue ressentie en lien avec l'ambiance sonore ;
- mettre en place une expérience en laboratoire de longue durée afin de quantifier les effets des variations de l'indicateur sur la fatigue ;
- développer un outil de mesure de l'exposition au bruit de parole basé sur la fatigue ressentie.

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

L'originalité du projet réside dans la question posée et dans les méthodes mises en place pour y répondre.

Il existe très peu d'études sur l'évaluation de la fatigue en lien avec le bruit ambiant. Les méthodes envisagées sont à la hauteur de la question :

- des observations en entreprises en s'appuyant sur le réseau des préventeurs dont dispose l'INRS,
- des expériences en laboratoire de longues durées (de l'ordre de la journée), contre classiquement quelques dizaines de minutes pour l'évaluation de la gêne sonore. Ceci sera possible grâce aux moyens d'essais dont disposent les partenaires,
- la réalisation d'un prototype de mesure qui permettra une évaluation long terme de l'exposition (sur plusieurs jours voire plusieurs semaines) pour plusieurs centaines de salariés.

Argumentation du choix des questions

Pour mettre en évidence un lien entre le bruit des conversations dans les bureaux ouverts et la fatigue ressentie, il nous semble indispensable d'assurer une validité écologique minimale des tests en laboratoire. Pour cela, il convient de mettre en situation des sujets pendant une durée longue, ce qui n'a jamais été fait à ce jour.

Pour atteindre cette validité écologique, des observations préalables sur le terrain sont nécessaires. Ces observations sont prévues dans la première partie du projet.

Enfin, en réalisant un dispositif de mesure de l'exposition au bruit de parole, en équipant les salariés des entreprises de ce dispositif, et en croisant ces données physiques avec des enquêtes sur la fatigue perçue, nous recueillerons les données de terrain nécessaires pour faire avancer les connaissances sur les effets du bruit sur la santé des personnes qui travaillent dans les bureaux ouverts.

Description des méthodes mises en œuvre

Tâche 1 - Observations et mesures acoustiques en entreprises. L'objectif est de recueillir les informations de terrain qui permettront d'assurer la validité écologique des tests de longue durée de la tâche 2. Les méthodes utilisées seront celles qui sont aujourd'hui en cours de développement entre les partenaires. Il s'agit de nouveaux protocoles d'enquêtes et de nouveaux indicateurs basés sur les modulations de la parole.

Tâche 2 - Essais en laboratoire afin d'établir un lien entre l'exposition aux bruits de parole et la fatigue ressentie.

Au cours de sessions de longues durées (typiquement 1 journée), des sujets devront réaliser des tâches variées en étant soumis à des bruits divers contenant des segments de parole plus ou moins émergents. Les performances des sujets, leur gêne estimée ainsi que la fatigue seront mesurées en utilisant les outils

usuels ou prometteurs de la psychologie : questionnaire IC, NASA-TLX , Multidimensional Fatigue Inventory ou MFI 20, questionnaire de Thayer, Geneva Appraisal Questionnaire GEQ.

Tâche 3 - Développement d'un dispositif d'exposition aux bruits de parole. Ce dispositif se présentera sous la forme d'un badge. Il permettra la mesure de l'indicateur d'exposition aux bruits de parole a priori en lien avec la fatigue ressentie. Il sera déployé à grande échelle (plusieurs centaines de salariés) en même temps que des questionnaires de fatigue afin de valider sur le terrain toutes les hypothèses du projet (pertinence de l'indicateur, choix de la démarche d'évaluation subjective de la fatigue) et de faire avancer les connaissances sur les effets du bruit sur la santé en bureau ouvert.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : INRS Laboratoire Réduction du Bruit au Travail - Vandoeuvre-lès-Nancy

Responsable de l'équipe : M. Patrick Chevret

Equipe 2 : Insa Lyon, Laboratoire Vibrations Acoustique - Villeurbanne

Responsable de l'équipe : M. Etienne Parizet

Equipe 3 : LAPCOS, MSHS - Nice

Responsable de l'équipe : Mme Edith Galy

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 725 € TTC

Résumé EMIFLAMME - 2017_1_160

Responsable scientifique : Mme Emilie Bossanne

Organisme : FCBA - Bordeaux

1. Titre

Projet complet

24 mois

Évaluation des émissions liées à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés et la literie

2. Questions à la recherche

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement).

AIRR 1 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules présents dans l'air, notamment de lieux peu étudiés (commerces, bureaux, établissements de soins, moyens de transport).

AIRR 5 - Identifier la part des voies d'exposition (cutanée, digestive, respiratoire) pour les polluants intérieurs pouvant exister sous différentes formes (gaz, particules en suspension, particules sédimentées).

3. Résumé

Objectif détaillé

Ce projet traite des ignifugeants présents dans le mobilier et des risques potentiels de ces substances pour la santé humaine et l'environnement. D'après le rapport de l'ANSES (2015), les ignifugeants les plus utilisés sont des PBDE (polybromodiphényléthers), perturbateurs endocriniens qui ont des effets neurotoxiques mis en évidence chez la femme enceinte. Ils sont de plus en plus remplacés par des organophosphates fréquemment rencontrés dans les mousses polyuréthane constituant les meubles rembourrés, mais dont on connaît mal l'impact sur la santé.

Le projet répond donc à des interrogations sur le potentiel de transfert de ces composés du matériau source vers l'homme via différentes voies d'exposition et s'inscrit dans la continuation de nombreux travaux traitant depuis 20 ans de ce sujet.

Ce programme vise à améliorer la connaissance sur l'exposition et les risques afférents aux ignifugeants présents dans le mobilier mis sur le marché en France. Cet objectif repose sur la volonté de combler les limites ou difficultés rencontrées dans de récentes études sur ce thème mais aussi d'approfondir les essais réalisés en appliquant de nouveaux protocoles de tests et en intégrant la notion d'usage et de vieillissement des matériaux des mobiliers.

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

L'intérêt de ce projet repose sur plusieurs points :

- le consortium qui intègre des organismes de recherche spécialisés dans le domaine traité ainsi qu'une entreprise représentative du monde industriel de l'ignifugation,
- la complémentarité des compétences en matière de mesures qui vont permettre de mettre au point de nouveaux protocoles de mesure de migration et d'émission vers l'air des retardateurs de flamme,
- la réalisation de mesures simulant des conditions d'usages normaux des mobiliers concernés (en laboratoire et in situ) pour prendre en compte les cinétiques d'émissions liées au vieillissement des produits jusqu'à leur fin de vie pour évaluer le risque éventuel vis-à-vis des opérateurs en centre de tri.

Argumentation du choix des questions

Le programme proposé permet vis-à-vis d'ACHIM 2 d'améliorer les connaissances sur les risques liés aux ignifugeants présents dans le mobilier par rapport à une approche de marché visant à identifier et de prioriser clairement les types de mobilier les plus susceptibles d'être des sources de ces substances ainsi que les populations les plus à risque.

Le plan d'échantillonnage fera le lien entre la réglementation applicable et les ignifugeants pertinents comme les PBDE ou encore les organophosphates. Enfin pour AIRR 5, le programme propose d'améliorer des protocoles existants de tests de migration vers la voie cutanée et la voie digestive ainsi que d'appliquer un protocole innovant de mesure des émissions sur site (voies respiratoires).

Description des méthodes mises en œuvre

- la phase 1 (3 mois) a pour vocation de poser le sujet du point de vue marché du mobilier et des ignifugeants mis sur le territoire français. Elle permettra d'identifier et de prioriser les enjeux en choisissant les meubles les plus pertinents ainsi que les ignifugeants (sur la base des travaux de l'ANSES) à étudier prioritairement. Cette phase aboutira à l'élaboration d'un plan d'échantillonnage robuste. Des évaluations de performances au feu des produits retenus seront effectuées afin d'évaluer la performance des ignifugeants analysés.

- la phase 2 (6 mois) consistera à sélectionner des protocoles existants pour mesurer l'émission de composés organiques semi-volatils (SVOC) dans l'air (phases gazeuse et particulaires) et en phase liquide (protocole salive et sueur) pour les molécules sélectionnées en phase 1.

- la phase 3 (1 an) concernera les études en laboratoire sur les couples matériaux / ignifugeants. Plusieurs types de tests seront réalisés : des tests de migration (sueur et salive par FCBA) et des tests d'émission (air et particulaire) par ARMINES-C2MA et EHESP. Ils seront effectués sur des matériaux neufs et sur matériaux vieillis (simulation d'usure mécanique, abrasion...) pour évaluer le comportement des matériaux durant leur cycle de vie.

- la phase 4 (1 an) sera menée en parallèle de la phase 3 pour réaliser des tests in situ en vue d'évaluer l'impact d'un meuble sur la QAI. Les essais seront réalisés dans une pièce modèle permettant de contrôler (ou a minima suivre) des paramètres influents (température, humidité,...). Cette phase permettra d'avoir une vision du comportement des molécules d'intérêt (partage entre phases gazeuse, particulaires et surfaces) dans des conditions réalistes d'environnement intérieur et dans le temps.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : FCBA - Bordeaux

Responsable de l'équipe : Mme Emilie Bossanne

Equipe 2 : Ecole des Mines d'Alès - Pau

Responsable de l'équipe : Mme Valérie Desauziers

Equipe 3 : EHESP, LERES - Rennes

Responsable de l'équipe : Mme Barbara Le Bot

Equipe 4 : Thor SARL – Salaise sur Sanne

Responsable de l'équipe : M. Pierre Cardin

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 183 353 € TTC

Résumé EMPEC - 2017_1_219

Responsable scientifique : M. Laury Gauthier

Organisme : ECOLAB UMR CNRS 5245 – Castanet Tolosan

1. Titre

Projet complet

24 mois

Evaluation écotoxicologique des micro- et nano- plastiques des eaux continentales

2. Questions à la recherche

NANO 4 - Ecotoxicologie et toxicologie des nanomatériaux. Recherches méthodologiques, méthodes de référence, matériaux de référence. Comparaison d'études.

ACHIM 8 - Prise en compte de problématiques émergentes comme les microplastiques (risques chimique et biologique). risques chimique et biologique induits pour l'homme et l'environnement, caractérisation de l'exposition).

DECH 1 - Evaluation des expositions aux déchets et des effets sur les écosystèmes et la santé en population générale et au travail, quel que soit le milieu d'étude (déchets marins, sol, eau douce...).

3. Résumé

Objectif détaillé

Nous utilisons plus de 240 millions de tonnes de plastique par an et il est estimé que jusqu'à 10% de ces tonnages atteignent nos océans. La pollution de plastique dans le milieu marin est reconnue maintenant par les scientifiques comme une menace pour l'équilibre de ses écosystèmes. En 2013, un article dans Nature propose de "classer les déchets plastiques comme dangereux". Il est alors surprenant de constater que la pollution de plastique dans les eaux continentales a été encore très peu étudiée, son impact sur les écosystèmes est largement méconnu. Sous l'effet conjugué d'une exposition au rayonnement solaire et de l'abrasion mécanique (vents, vagues ...) les débris de plastique se fragmentent en morceaux de plus en plus petits. Ainsi la taille des débris de plastique présents dans l'environnement couvre une large gamme (parfois du mètre à de la dizaine de centimètres jusqu'à la microparticule, voire la nanoparticule). La grande diversité de plastiques manufacturés de par le monde augmente la complexité du problème et on constate que la caractérisation de la pollution de plastique d'un milieu est le plus souvent incomplète. L'objectif de ce projet est d'évaluer au niveau des eaux continentales les conséquences biologiques potentielles de cette pollution. La collaboration entre deux laboratoires de chimie IMRCP et GR ainsi qu' ECOLAB, permettra une approche originale.

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

Les laboratoires de chimie produiront et caractériseront des particules de plastiques représentatives de celles retrouvées dans un cours d'eau. Cet aspect est très novateur. En effet dans la littérature on remarque que les évaluations biologiques réalisées jusqu'à présent utilisent souvent des latex de polystyrène. Ils sont commerciaux, formés des particules sphériques de taille souvent mono-disperse à partir d'une résine vierge. Ce système très simplifié n'est pas représentatif des conditions réelles d'exposition. Une campagne d'échantillonnage financée par l'Agence de l'Eau Adour-Garonne en mai et juin 2016 a permis aux laboratoires IMRCP et GR de réaliser une caractérisation très complète de la pollution de plastique dans ces cours d'eau. Elle recouvre une large gamme de tailles : microplastiques (5 mm - 300 µm), particules micrométriques (300 µm - 25 µm) et nanoparticules (1 µm - 1 nm). Pour les micro- et nano-particules, de nouvelles méthodes d'échantillonnage et de caractérisation ont été développées. La caractérisation pour chaque classe de débris permet de présenter une distribution en taille ainsi qu'une identification chimique. Ces résultats sont novateurs et permettront de paramétrer les tests d'exposition. Les impacts biologiques des micro- nanoplastiques seront évalués à l'aide de tests d'écotoxicité mis en oeuvre sur des organismes tests

appartenant à des groupes représentatifs des différents niveaux trophiques des eaux continentales : différentes espèces d'algues représentatives du compartiment primaire, organismes inféodés au compartiment sédimentaire (larves de chironomidés) et représentatifs des consommateurs primaires et larves filtreuses d'amphibien anoure (xénope). Le compartiment des consommateurs secondaires sera examiné par l'intermédiaire de larves carnivores d'amphibiens urodèles. Ces essais seront conduits en conditions de laboratoire sur des systèmes d'évaluation biologique déjà bien validés permettant de fournir des réponses écotoxicologiques en termes de toxicités aiguë, chronique et génétique.

Argumentation du choix des questions

D'une manière générale le projet s'adresse au volet Agents chimiques et polluants émergents. Puisqu'il concerne l'impact sur les écosystèmes des polluants émergents, notamment en tant que système d'alerte précoce pour l'homme. Ces travaux ont un fort impact puisque nous abordons une pollution émergente dont la réglementation n'est pas en cours de finalisation. Il s'adresse au point 7 en particulier puisqu'il concerne les milieux aquatiques et qu'il considère spécifiquement les expositions aux microplastiques et leurs effets. Notre approche intégrée permet aussi de prendre en compte les interactions entre polluants et débris de plastique et nous considérerons les nanoparticules de plastique. Il s'adresse au point 8 qui considère les problématiques émergentes comme les microplastiques.

Description des méthodes mises en œuvre

Les laboratoires IMRCP et GR sont en mesure de préparer des échantillons de débris de plastiques de compositions et complexités croissantes pour les tests d'expositions (distribution en gamme de taille, nature du polymère, présence d'additifs/polluants adsorbés sur les débris). Il est prévu de suivre le devenir des particules dans les tests d'exposition. En effet, outre les impacts biologiques mesurés, la caractérisation physico-chimique et le suivi des particules de plastique au sein des compartiments exposés, y compris dans le biota, constituent un atout majeur de ce projet collaboratif.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : ECOLAB UMR CNRS 5245 – Castanet Tolosan

Responsable de l'équipe : M. Laury Gauthier

Equipe 2 : Université Toulouse 3, Paul Sabatier EcoLab

Responsable de l'équipe : M. Loïc Ten-Hage

Equipe 3 : Université Paul Sabatier, Laboratoire des I. M. R. C. P., CNRS UMR 5623 - Toulouse

Responsable de l'équipe : Mme Alexandra Ter Halle

Equipe 4 : CNRS/Université de Rennes 1, Laboratoire Géosciences Rennes UMR6118 - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Julien Gigault

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 194 230 € TTC

Résumé EolBF - 2017_1_040

Responsable scientifique : Mme Sabine Meunier

Organisme : CNRS Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique - Marseille

1. Titre

Projet complet

36 mois

Etude psychoacoustique des infrasons et du bruit basse fréquence des éoliennes

2. Questions à la recherche

NSON 1.1 - Évaluation des effets extra-auditifs du bruit pour la population, liés aux transports terrestres (dont le transport ferroviaire) et aérien, aux équipements de proximité (stands de tir, terrains de sport), aux lieux de travail (notamment secteur tertiaire) et aux installations classées pour la protection de l'environnement (notamment éoliennes)

3. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif du projet est de mieux comprendre la perception auditive et la gêne associée aux très basses fréquences (20 à 250 Hz) et aux infrasons (<20Hz) en particulier dans le cas du bruit des éoliennes. Pour cela, on mettra en œuvre des tests psychoacoustiques dans un environnement maîtrisé à l'aide de signaux mesurés et synthétisés. Le projet est structuré en trois axes principaux :

Axe 1 : Caractérisation expérimentale in situ du bruit des éoliennes

Axe 2 : Synthèse sonore du bruit des éoliennes

Axe 3 : Perception auditive des basses fréquences et infrasons associés à la gêne due au bruit des éoliennes

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

Malgré une forte activité de la filière éolienne ces 10 dernières années, l'acceptation sociale et le développement des parcs éoliens sont souvent mis en défaut par la gêne sonore que des riverains peuvent exprimer. Cette gêne est très souvent liée à la nature particulière du signal sonore généré qui comporte des composantes basses fréquences importantes (audible ou non), et qui peut présenter des fluctuations temporelles marquées (modulation d'amplitude). La question de la gêne auditive associée aux infrasons et aux bruits basses fréquences est un sujet important non seulement pour les éoliennes mais également pour d'autres sources de bruits basses fréquences dans les transports et le bâtiment. Des études psychoacoustiques ont montré que les infrasons sont perçus mais les mesures acoustiques actuelles ne peuvent pas les mettre en évidence car elles ne prennent pas en compte les bandes de fréquences en dessous de 20 Hz. Il n'y a pas de consensus dans la littérature permettant de caractériser la gêne auditive due aux infrasons et aux bruits basses fréquences. Cette absence de consensus est due à un manque de connaissances sur les mécanismes perceptifs associés à la gêne auditive. Ce projet sera le premier projet français sur la compréhension des mécanismes auditifs associés à la gêne due aux infrasons et bruits basses fréquences des éoliennes. Il viendra compléter les travaux de la littérature internationale éparses dans ce domaine. Ce projet s'inscrit également dans des problématiques identifiées par la recherche européenne (défi sociétal "Energie sûre, propre et efficace" du programme de travail européen d'Horizon 2020).

Argumentation du choix des questions

Des travaux récents ont montré une sensibilité auditive aux infrasons et ouvrent la voie à de nouvelles recherches en perception auditive. Nous mènerons des tests psychoacoustiques afin de comprendre les sensations auditives à l'origine de l'expression de la gêne due au bruit des éoliennes. L'objectif est de recommander des indices acoustiques caractéristiques des sensations gênantes. Les caractéristiques des sons sur lesquels s'appuieront ces tests seront obtenus à partir des résultats d'une campagne expérimentale réalisée in situ, ainsi que d'un travail de synthèse sonore basé sur une modélisation physique des phénomènes. Une des caractéristiques des éoliennes est qu'elles se trouvent généralement dans des milieux

ruraux, où les autres sources de bruit sont faibles, en particulier la nuit. La campagne expérimentale et les modèles de source développés permettront également d'étudier l'influence des conditions météorologiques sur le bruit des éoliennes. La synthèse sonore permettra aussi d'étudier d'autres conditions que celles relevées lors des campagnes expérimentales, ainsi que la perception auditive due à la modulation d'amplitude des bruits modifiée selon les conditions météorologiques.

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet se décompose selon la chronologie suivante :

Mois 1 à 12 : Caractérisation expérimentale in situ du bruit des éoliennes

Des microphones seront placés à l'extérieur et à l'intérieur d'habitations à différentes distances de l'éolienne, et des mesures météorologiques seront réalisées simultanément.

Mois 1 à 18 : Synthèse sonore par modèle physique

Nous développerons un modèle de source aéroacoustique temporel, et réaliserons des synthèses sonores pour différentes configurations (distance, météo, sol, etc.), en particulier pour des sources de bruit basse fréquence, encore peu étudiée dans la littérature. Les prévisions du modèle seront validées par comparaison avec les mesures de la tâche 1.

Mois 12 à 36: Perception auditive des basses fréquences et infrasons associés à la gêne due au bruit des éoliennes

Des tests psychoacoustiques seront réalisés à partir des signaux mesurés dans la tâche 1 et synthétisés dans la tâche 2, afin d'étudier les mécanismes auditifs associés à la gêne due aux infrasons et bruits basses fréquences des éoliennes. Les efforts porteront sur les sensations de sonie et de modulation d'amplitude afin de comprendre leur relation avec la gêne exprimée.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : CNRS Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique - Marseille

Responsable de l'équipe : Mme Sabine Meunier

Equipe 2 : ENTPE LGCB - Vaulx-en-Velin

Responsable de l'équipe : Mme Catherine Marquis Favre

Equipe 3 : ENSTA PARISTECH, Unité de mécanique - Palaiseau

Responsable de l'équipe : M. Benjamin Cotté

Equipe 4 : Cerema ERA 32 Acoustique - Strasbourg

Responsable de l'équipe : M. David Ecotièrre

Equipe 5 : IFSTTAR - Bouguenais

Responsable de l'équipe : M. Benoit Gauvreau

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 828 € TTC

Résumé EPEVIE-PRO - 2017_1_141

Responsable scientifique : Mme Isabelle Soerjomataram

Organisme : Centre International de Recherche sur le Cancer - Lyon

1. Titre

Projet complet

24 mois

Estimation des prévalences d'exposition vie entière de la population française à des cancérogènes professionnels majeurs : une méthode innovante pour le calcul de la part de cancers attribuables aux expositions professionnelles.

2. Questions à la recherche

CANC 4 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales et/ou professionnelles aux substances cancérogènes en favorisant une approche « vie entière » (effets d'expositions cumulées, faibles doses, multiples) et en y intégrant des données cliniques, biologiques, comportementales et socio-économiques.

3. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif de ce projet est de développer une méthode innovante d'estimation de la proportion de la population ayant été exposée à des cancérogènes professionnels en France. Ce travail tiendra compte des prévalences d'expositions transversales disponibles, mais aussi de l'évolution du nombre de travailleurs et de l'utilisation des agents au cours du temps. Cette méthode permettra ainsi d'estimer avec plus de justesse la part des nouveaux cas de cancers attribuables à des expositions professionnelles, pour un grand nombre de cancérogènes.

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

Actuellement, peu d'outils sont disponibles pour estimer la proportion de personnes ayant été exposées à des cancérogènes professionnels au cours de leur vie. La méthode la plus répandue pour obtenir des prévalences vie entière applique un facteur d'ajustement arbitraire aux prévalences instantanées ; une autre méthode, développée en Angleterre, utilise en plus des données historiques sur l'emploi pour ajuster sur les évolutions des différents secteurs. Mais aucune ne tient compte de l'évolution de l'utilisation des cancérogènes, ce qui sous-estime la réalité des expositions passées, en particulier pour les personnes les plus âgées. Le programme Matgéné, combinaison d'un échantillon représentatif de la population française et d'une matrice emploi-exposition, constitue à ce jour la référence des prévalences d'exposition vie entière en France, mais n'est disponible que pour certains cancérogènes, du fait de la complexité des données nécessaires et de la méthode mise en œuvre.

En prenant en compte l'évolution de l'utilisation des cancérogènes en milieu professionnel en France depuis les années 60, ce projet permettra d'obtenir des prévalences vie entière d'exposition de la population plus valides, rapidement et à moindre coût (utilisation de données existantes), et pour un grand nombre de substances.

Argumentation du choix des questions

La méthode proposée d'estimation de la prévalence vie entière d'exposition aux cancérogènes professionnels tenant compte de leur évolution au cours du temps constitue une approche « vie entière » complète du risque de cancer lié aux expositions professionnelles. Elle permettra d'améliorer significativement les estimations de la part de cancers attribuables aux cancérogènes professionnels, et ainsi de fournir une base solide à l'élaboration de stratégies de prévention du risque de cancer en milieu professionnel.

Description des méthodes mises en œuvre

1/ Définition des agents et de la période d'exposition (2 mois)

La sélection s'appuiera sur un projet actuellement mené par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), qui utilise une méthode « basique » pour estimer les prévalences vie entière d'exposition aux

cancérogènes professionnels en France et les fractions de cancers attribuables correspondantes en 2015. Les agents classés cancérogènes (groupe 1 du CIRC), et dont la prévalence d'exposition estimée est supérieure à 1% seront sélectionnés (16 agents). La disponibilité des données concernant ces agents sera alors évaluée pour valider définitivement leur sélection.

La période d'exposition considérée s'étendra de 40 à 50 ans, pour prendre en compte le temps de latence entre les expositions professionnelles et le risque augmenté de cancer. L'année 2017 sera prise comme référence pour estimer le nombre de cas de cancers attribuables aux expositions considérées.

2/ Collecte des données sur l'évolution des agents (6 mois)

Les bases de données institutionnelles (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, par exemple), de Insee (enquêtes emploi), et de sites professionnels spécialisés seront explorées pour décrire l'évolution de l'utilisation des agents sélectionnés. La recherche sera réalisée au cas par cas pour chacun des agents. Des avis d'experts pourront aussi être recueillis. Des scénarios d'utilisation par agent seront alors dressés, et serviront à ajuster les estimations.

3/ Estimation des prévalences vie entière (1 an)

La modélisation s'appuiera sur les données de population, de survie, et de turnover du personnel dans différents secteurs d'activités pendant la période d'exposition, afin de constituer une analyse de cohorte de la population française vivante en 2017 et ayant potentiellement été exposée professionnellement pendant cette période.

Les estimations seront alors ajustées grâce aux données suivantes :

- Informations recueillies à l'étape 2 sur l'historique d'utilisation des agents
- Etude Matgéné : prévalences vie entière estimées pour 7 cancérogènes (référence)
- Enquêtes SUMER 1994, 2003, 2010: prévalences instantanées d'exposition de la population salariée à des agents physiques, chimiques, ou organisationnels
- Etude du CIRC : prévalences vie entière et fractions de cancers attribuables pour 38 agents
- Etude ICARE : étude cas-témoins française incluant l'estimation de prévalences vie entière
- Etude CAREX 1990-1993
- Projet Global Burden of Disease

Etape 4 : Estimation de la part des cancers attribuables à l'exposition aux cancérogènes professionnels (4 mois)

La part de cancers attribuables à des expositions professionnelles sera estimée par localisation cancéreuse en utilisant la formule de Levin, les prévalences d'exposition précédemment estimées et les risques relatifs décrits dans les monographies du CIRC.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Centre International de Recherche sur le Cancer - Lyon

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Soerjomataram

Equipe 2 : Santé Publique France – Saint Maurice

Responsable de l'équipe : Mme Mounia El Yamani

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 153 € TTC

Résumé EPIdeMICMAC - 2017_1_027

Responsable scientifique : Mme Laurence Payrastra

Organisme : TOXALIM (Research Centre in Food Toxicology) - Toulouse

1. Titre

Projet complet

36 mois

Impact d'une exposition périnatale à un mélange de faibles doses de pesticides sur l'homéostasie métabolique, le microbiote intestinal et les fonctions neurovasculaires de la descendance:

2. Questions à la recherche

PHYTO 2.1 - Améliorer la connaissance des impacts sur l'environnement en lien avec la santé : Caractériser le lien entre l'exposition et l'impact des produits phytopharmaceutiques sur la santé humaine, identifier les incertitudes en vue de les quantifier et de les prendre en compte, et proposer des recherches sur les techniques et les pratiques permettant de réduire cet impact.

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement).

CANC 5 - Recherche sur les facteurs de risques environnementaux ou professionnels des cancers pour les populations ciblées d'hommes et de femmes en âge de procréer, de jeunes enfants, d'adolescents et de jeunes adultes (y compris effets transgénérationnels si pertinents).

3. Résumé

Objectif détaillé

Nos résultats préliminaires montrent qu'un mélange de produits phytosanitaires à faibles doses impacte significativement l'homéostasie métabolique. En effet, l'exposition (un an) via l'alimentation de souris à un mélange de 6 pesticides à faibles doses entraîne, de façon sexe spécifique, un surpoids, une intolérance au glucose et une stéatose hépatique. L'inactivation des souris pour le récepteur nucléaire CAR (Constitutive Androstane Receptor) annule ces effets (équipe 1). Par ailleurs, les 2 partenaires ont démontré l'importance de ce récepteur nucléaire dans la régulation hépatique du métabolisme énergétique, l'intégrité du système cérébrovasculaire et des capacités cognitives des souris.

L'objectif de notre projet est de mettre en synergie nos compétences afin d'évaluer l'impact transgénérationnel d'une telle exposition lors de périodes de vulnérabilité périnatales (gestation et lactation). Nous évaluerons chez les descendants les effets d'une telle exposition sur l'homéostasie métabolique, la composition du microbiote intestinal, les troubles neurovasculaires et les perturbations neurovasculaires et comportementales .

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

Notre projet permettra d'apporter des arguments mécanistiques sur les liens, maintenant bien établis, entre l'exposition à des produits phytosanitaires et l'apparition de troubles métaboliques comme le diabète (Montgomery 2008), l'obésité (Lee DH 2011), ou la stéatohépatite et son évolution vers l'hépatocarcinome. Nous évaluerons également l'effet de ces expositions sur l'apparition de troubles du comportement et retard de développement cognitif. Des hypothèses récentes suggèrent que les effets obésogènes attribués aux contaminants pourraient dériver d'un effet sur le système nerveux central (Decherf 2011) et/ou d'un effet sur le microbiote intestinal (Snedeker 2012, Claus 2016). Par ailleurs, des données de la littérature à la fois épidémiologiques et expérimentales, suggèrent l'existence de liens étroits entre des modifications métaboliques pathologiques et l'altération de la structure cérébrale et des performances cognitives (Tomassoni 2013). Forts de nos résultats préliminaires et de nos compétences complémentaires, nous

proposons d'étudier pour la première fois les effets d'un mélange de pesticides dans des conditions réalistes d'exposition (choix des pesticides, doses et voie d'exposition) lors d'une exposition maternelle chronique pendant une période de vulnérabilité importante : la période périnatale. Ce projet devrait ainsi nous permettre de mieux comprendre les conséquences fonctionnelles : i) composition/activité du microbiote intestinal influençant potentiellement la fonctionnalité des fonctions dépendantes de ce microbiote chez l'adulte (immunité, métabolisme) ; ii) modifications du métabolisme énergétique hépatique et rôle du récepteur nucléaire CAR dans ces effets iii) intégrité du système neurovasculaire et troubles cognitifs in vivo.

Argumentation du choix des questions

Notre projet permettra de caractériser le lien entre l'exposition et l'impact des produits phytopharmaceutiques sur le développement des stéatohépatites et de leur évolution vers des hépatocarcinomes, troubles neurocomportementaux, dans des conditions réalistes d'exposition. Notre projet, focalisé sur une période de vulnérabilité, apportera des données concernant l'évaluation des risques pour les populations sensibles.

Nos résultats préliminaires montrent qu'une exposition de souris adultes à un mélange de pesticides entraîne des perturbations métaboliques significatives. Ce projet nous permettra de savoir si l'exposition à ces mêmes composés lors d'une période de vulnérabilité (gestation et lactation) peut accroître ou non ces effets métaboliques. La période périnatale est aussi une période de vulnérabilité particulière aux effets des toxiques sur le système neurovasculaire et sur la composition du microbiote intestinal. L'étude du rôle du récepteur nucléaire CAR dans ces effets améliorera nos connaissances sur les mécanismes de toxicité de ces contaminants environnementaux.

Description des méthodes mises en œuvre

Sem 1-3 exposition des animaux parents pendant les phases de gestation et lactation 4 groupes 8 souris femelles (WT ou KO, exposées non exposées) à l'aliment enrichi avec le mélange de pesticides/ suivi chez les males F1 du poids corporel, de la prise alimentaire, du comportement, video-electroencephalography (EEG ; e.g., quantification des ondes thêta/gamma et corrélation avec test de mémoire), test de tolérance insuline, glucose, récupérations des différents échantillons (foie cerveau TA sang fèces urines) chez les souris males jeunes (4-6 semaines); adultes (8-12 semaines) et âgées (>24 semaines)

Sem 4-5 analyses extraction des données et interprétations

Sem 6 Valorisation

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Toxalim - Toulouse

Responsable de l'équipe : M. Hervé Guillou

Equipe 2 : Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) - Montpellier

Responsable de l'équipe : M. Nicola Marchi

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 186 120 € TTC

Résumé EPLA - LAV - 2017_1_146

Responsable scientifique : Mme Ghozlane Fleury-Bahi

Organisme : Université de Nantes, Faculté de Psychologie - Nantes

1. Titre

Projet complet

36 mois

Enquête sur les Pratiques et les Logiques d'Action en matière de Lutte Anti-Vectorielle

2. Questions à la recherche

LAVE 2 - Evaluation économique des alternatives en matière de LAV.

CCLIM 1 - Impacts du changement climatique sur la santé : directs (conséquences sanitaires immédiates et à long terme de la chaleur et des événements climatiques exceptionnels, en particulier sur les populations vulnérables : épisodes caniculaires, inondations...) et indirects via la qualité de l'environnement (air : ozone, pollens... - eau - sols...) et de l'alimentation (conséquences de la sécheresse sur l'activité agricole...) et le développement de maladies émergentes (à transmission hydrique ou vectorielle).

SHS 1 - Contributions citoyennes aux processus d'expertise et à la production de connaissances en santé-environnement : savoirs profanes, lancements d'alerte, veille scientifique, dispositifs de vigilance.

3. Résumé

Objectif détaillé

Dans un contexte d'incertitude et d'impuissance thérapeutique que constituent certaines maladies vectorielles transmissibles (Chikungunya, Dengue, Zika), les professionnels de santé ne peuvent que recommander aux patients d'adopter des mesures préventives et d'agir sur leur environnement immédiat afin d'éviter la multiplication du vecteur et la transmission de la maladie à l'entourage. Cette attitude est une situation habituelle attachée aux maladies au croisement du champ de la santé et de l'environnement où l'accent doit être mis sur la seule prévention. Il importe donc d'apprécier les connaissances des pratiques et représentations de la population et des professionnels de santé en matière de prévention individuelle contre les piqûres de moustiques, pour suggérer des politiques adaptées au dispositif culturel qu'elles représentent. Les objectifs sont : 1/recenser et qualifier les logiques d'action individuelles et collectives, et comprendre en quoi ces dernières justifient les politiques menées, là où *Aedes albopictus* – moustique tigre – est : a) absent mais à de grandes chances d'être présent à terme (44 et 85) ; b) intercepté ponctuellement (17) et c) implanté et actif (33) ; 2/inventorier les pratiques ordinaires en matière de lutte individuelle contre les nuisances et les maladies vectorielles ; 3/clarifier les usages et les finalités des méthodes utilisés dans une perspective de transferts vers les acteurs de prévention des risques sanitaires ; 4/sur fond de réflexion pluridisciplinaire, dégager des orientations en matière de prévention des risques pour l'ensemble des situations métropolitaines dans une perspective de gestion pluraliste des risques de santé impliquant les interactions entre les espèces.

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

L'originalité d'EPLA-LAV réside dans : 1) une mise en question de l'universalité des mesures de préventions s'appuyant en priorité sur des connaissances scientifiques ; 2) un rééquilibrage de la conception de la prévention des risques en faisant valoir une approche pluridisciplinaire impliquant savoirs scientifiques, professionnels et profanes ; et 3) une approche des connaissances et de leurs effets sur des territoires donnés définis au sens d'agencements sociaux, de productions et de diffusions de mesures de préventions et de pratiques culturelles à propos des nuisances engendrées par les moustiques.

Argumentation du choix des questions

SHS 1 & LAVE 2 : La PPAV passe par l'utilisation de biocides. Ceux-ci font l'objet d'incertitudes et/ou de débats dans les expertises et les recherches scientifiques sur les risques sanitaires et environnementaux liés à leur utilisation (ex : Bti, Spirales, DEET, etc.), conduisant à s'interroger sur leur statut et les conditions de leur utilisation et de leur commercialisation.

LAVE 2 : Indépendamment de ces questions sociotechniques, le marché des méthodes alternatives, par rapport à la LAV, fait l'objet de peu d'évaluation concernant à la fois les producteurs et les consommateurs, et les conséquences sur l'environnement immédiat des usagers.

SHS 1 : La mise en place de la PPAV conduit à s'interroger sur la substitution d'un risque par un autre. Ex : Quels sont les perceptions des risques liés à l'utilisation des biocides et les attitudes et les comportements des utilisateurs ? Quels sont les conséquences « potentielles » sur leur exposition aux biocides et les risques sanitaires associés ? Pourquoi accepte-t-on de prendre tel risque (se faire piquer) plutôt que tel autre (utiliser un biocide) ? Quels sont les différents savoirs en œuvre dans ces choix ?

CCS 1 : Le développement de maladies vectorielles transmissibles en dehors des zones classiquement touchées constitue un des effets sanitaire du changement climatique.

Description des méthodes mises en œuvre

1) Enquêtes professionnels :

Enquêtes épidémiologiques auprès des professionnels de la santé (médecins généralistes et pharmaciens) [44 et 85]

Enquêtes anthropologiques auprès des professionnels de la santé (pharmaciens, médecins, infirmier(e)s libéraux ...) [17 et 33]

2) Enquêtes population générale

Études monographiques attachées à des territoires particuliers portant sur les relations hommes-moustiques sur la base d'entretiens d'explicitations (approche qualitative) [44 et 85]

Études quantitatives sur les représentations des risques et les comportements induits par la présence des moustiques [44]

Calendrier : 36 mois

- 6 premiers mois: contacts avec les différents acteurs impliqués, échantillonnages, construction des outils de recueil des données.

- 9 mois suivants (année 2018) : enquêtes de terrain.

- Année 2019 : exploitation et synthèse des données.

- 3 derniers trimestres 2020 : synthèse, la mise en commun des résultats et rédaction du rapport final, valorisation et restitution.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Nantes, Faculté de Psychologie - Nantes

Responsable de l'équipe : Mme Ghozlane Fleury-Bahi

Equipe 2 : Université de Nantes, Centre François Viète - Nantes

Responsable de l'équipe : M. Scott Walter

Equipe 3 : Observatoire Régional de la Santé - Nantes

Responsable de l'équipe : Mme Anne Tallec

Equipe 4 : CNRS UMR 7300 - Aix en Provence

Responsable de l'équipe : M. Daniel Bley

Equipe 5 : IRD UMR MIVEGEC - Montpellier

Responsable de l'équipe : M. Frédéric Simard

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 857 € TTC

Résumé EPSEAL FOS CRAU - 2017_1_035

Responsable scientifique : Mme Barbara Allen

Organisme : Virginia Tech University Department of Science and Technology in Society - Falls Church, USA

1. Titre

Projet complet

30 mois

Etude participative en santé environnement ancrée localement EPSEAL comparant deux villes du golfe de Fos et une ville hors de ce front industriel

2. Questions à la recherche

CANC 4 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales et/ou professionnelles aux substances cancérigènes en favorisant une approche « vie entière » (effets d'expositions cumulées, faibles doses, multiples) et en y intégrant des données cliniques, biologiques, comportementales et socio-économiques.

SHS 1 - Contributions citoyennes aux processus d'expertise et à la production de connaissances en santé-environnement : savoirs profanes, lancement d'alerte, veille scientifique, dispositifs de vigilance.

3. Résumé

Objectif détaillé

L'étude EPSEAL FOS CRAU a pour objet de décrire de manière représentative la santé des habitants de la ville de Saint-Martin-de-Crau (12700 habitants, Bouches-du-Rhône) en lien avec leur environnement, afin de la comparer à la santé des habitants de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône, déjà décrite dans le cadre de l'étude FOS EPSEAL (ANSES PNREST 2014/1/023).

Il s'agira d'appliquer l'outil d'enquête développé par FOS EPSEAL à une population située en zone non-exposée — hors « front industriel », afin de comparer de manière exhaustive les résultats obtenus dans ces deux contextes, et de mieux évaluer l'impact cumulé des expositions environnementales sur la santé des habitants de ces trois villes, ainsi que le fardeau sanitaire porté par les habitants du front industriel.

Le projet croiera aussi les résultats obtenus par FOS EPSEAL et EPSEAL FOS CRAU, avec les résultats de l'étude de bio-imprégnation humaine INDEX conduite en 2016-2017 par l'Institut Ecocitoyen pour la Connaissance des Pollutions dans les mêmes localités.

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

L'étude FOS EPSEAL (2015-2017) a été la première Etude participative en santé environnement ancrée localement (EPSEAL) menée en France et en Europe, afin de répondre aux questions des habitants sur leur santé en lien avec leur environnement, sur un front industriel, dans un contexte de controverse environnementale et de maladies contestées. Ce type d'étude adapte localement la méthode de recherche appelée Community-based participatory environmental health research aux Etats-Unis.

L'originalité de cette méthode est d'impliquer les habitants à tous les stades de la recherche, de la conception du projet, à la réflexion sur la présentation et l'utilisation des résultats, en passant par l'analyse et l'interprétation des résultats. Une recherche ainsi conduite accroît la rigueur, la pertinence et la portée des résultats, qui deviennent directement utiles dans la prise de décision.

L'étude en zone non-exposée renforcera la portée de nos indicateurs originaux qui ne trouvent pas ou peu de points de comparaison disponibles en France: symptômes aigus chroniques potentiellement précurseurs d'autres maladies (irritations des yeux, symptômes nez-gorge, maux de tête...), diabète de type 1, infertilité, exposition professionnelle perçue, cumul de cancers chez une même personne.

Ce projet formera une équipe française de biostatisticiens et d'épidémiologistes à cette méthode de recherche qui mérite d'être développée en France et en Europe. Le transfert de connaissances sera ainsi assuré.

Enfin, croiser les résultats de FOS EPSEAL et EPSEAL FOS CRAU, avec ceux d'INDEX (étude menée par une structure de recherche locale et originale) sur les mêmes zones représentera un corpus inédit de connaissances locales interdisciplinaires en santé environnement, et pourra constituer un exemple de synergie à suivre dans des contextes comparables de savoirs et d'expériences controversées en santé environnementale.

Une telle étude collaborative, comparant zone de front industriel et zone non-exposée en alliant savoirs profanes et experts, est unique et démontrera l'utilité de développer cette méthode où elle peut être pertinente.

Argumentation du choix des questions

CANC4: FOS EPSEAL a montré une prévalence plus élevée de cancers sur le front industriel étudié qu'en France (2 fois plus), avec un fardeau plus lourd porté par les femmes (3 fois plus de femmes atteintes localement). L'étude continuera à documenter—sur les plans quantitatifs, qualitatifs et comparatifs—les types de cancers, les expositions cumulées, en comparant zone exposée/non-exposée.

SHS1: Cette étude intègre les savoirs profanes et les citoyens dans la production de connaissances locales légitimes en santé environnement. Un retour réflexif dégagera les spécificités du contexte français et local d'application de ce mode de coproduction de connaissances. De nombreuses valorisations locales et profanes des résultats sont anticipées. Notre outil d'enquête et notre approche sont reproductibles dans le temps et l'espace.

Ce projet émane lui-même des habitants du golfe de Fos qui ont exprimé le souhait de voir le même questionnaire appliqué hors front industriel, afin de comparer plus précisément tous nos résultats.

Description des méthodes mises en œuvre

Les données de santé environnement collectées auprès d'un échantillon aléatoire de 400 foyers saint-martinais au moyen de notre questionnaire feront l'objet d'une analyse combinant méthodes qualitatives et quantitatives interdisciplinaires en sciences sociales et sciences de la santé (épidémiologie, biostatistiques, sociologie, anthropologie). Les questions SE d'intérêt local seront traitées.

L'approche participative globale signifie que les habitants des trois villes seront invités à s'engager dans l'étude au côté des chercheurs et des autres acteurs locaux (médecins, spécialistes) à tous les stades de la recherche. Les analyses complémentaires demandées par les habitants seront réalisées sur les données des trois villes (1200 foyers).

Les résultats de FOS EPSEAL, EPSEAL FOS CRAU, et d'INDEX, seront mis en perspective.

Calendrier 30 mois

3 mois: transfert de connaissances vers les nouveaux partenaires

7 mois: collecte des données à Saint-Martin

12 mois: traitement des données, analyses collaboratives

8 mois: dissémination, publications

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Virginia Tech University Department of Science and Technology in Society - Falls Church, USA

Responsable de l'équipe : Mme Barbara Allen

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 198 500 € TTC

Résumé ES-SOCSAN - 2017_2 RF_023

Responsable scientifique : M. Jean-Paul Gaudilliere

Organisme : CNRS Cermes3 - Villejuif

1. Titre

Etude de faisabilité

12 mois

Étude sur l'électro-hypersensibilité électromagnétique dans son contexte social et sanitaire : croiser sociologie des processus d'exclusion et recueil clinique pour définir des profils de malades

2. Questions à la recherche

RFES 3.2 - Caractérisation clinique des symptômes fonctionnels (troubles du sommeil, céphalées et migraines, troubles digestifs, etc.) des sujets se déclarant EHS (par des mesures ou à l'aide de questionnaires détaillés faisant l'objet d'un consensus international ou, à défaut, de questionnaires ad hoc développés en fonction des symptômes décrits par des sujets se déclarant EHS).

RFES 3.4 - Recherche d'outils de caractérisation et de marqueurs physiologiques, biologiques ou génétiques spécifiques des sujets se déclarant EHS.

RFES 3.10 - Comparaison sociologique portant sur les sujets se déclarant EHS dans différents pays.

3. Résumé

Objectif détaillé

Les électrosensibles se plaignent de signes cliniques qu'ils attribuent aux champs électromagnétiques artificiels. Ils cherchent à s'en protéger, voire s'en tiennent à l'écart. Ils vivent d'abord le séjour dans un lieu abrité de ces champs comme salvateur, leurs souffrances diminuant ou disparaissant. Mais l'éloignement de leurs cercles de sociabilité entraîne une exclusion sociale qui redouble la problématique sanitaire et contredit la logique d'intégration de la loi de 2005 pour l'égalité des droits et des chances des handicapés. Statut d'ailleurs revendiqué par certains au travers de la médecine au travail ou des services sociaux.

Vers une évaluation commune des risques sanitaires et sociaux

Le caractère désocialisant de ce syndrome et la controverse scientifique dont il est l'objet rendent nécessaire de recomposer un espace commun aux acteurs et disciplines à mobiliser. Nous associons donc les expertises de malades, de sociologues et de médecins, dans la mise au point d'outils d'analyse et de recoupement. Ceci pour :

- cerner les profils d'électrosensibles, comprendre leurs parcours de désocialisation et leurs stratégies de sociabilité, les lier aux données cliniques et saisir les interactions entre sanitaire et social ;
- estimer leurs manques et besoins quant à l'évolution ou au maintien des modes de vie et cercles sociaux antérieurs, et quant au suivi médical et à sa perception.

À terme, cette étude de faisabilité pointe vers un projet complet d'élaboration de réponses pratiques modulées selon les profils sociosanitaires.

Axe de recherche

L'axe de recherche commun sociologie - médecine met en œuvre des corpus scientifiques et méthodologiques propres aux deux disciplines, et intègre la collaboration d'une association de malades. Il s'agit de cerner et comprendre les interactions entre le social et le sanitaire pour caractériser des profils sociosanitaires et élaborer une procédure de diagnostic commun.

Sociologie : enquête qualitative menée par M. Alexandre Pieroni, ingénieur d'étude contractuel. Après trois ans au GSPR - EHESS, il passe à l'IRIS – EHESS. Il sera encadré par M. Gaudillière, spécialiste des relations entre sciences, industrie et médecine, et par M. Prete, qui étudie les processus de reconnaissance des maladies professionnelles et collabore avec l'Anses.

Médecine : Mme Amélie Massardier-Pilonchery est médecin en santé au travail aux Hospices Civils de Lyon et travaille au sein de l'UMRESTTE (Unité Mixte de Recherche et de Surveillance Épidémiologique Transport Travail Environnement) – Université Lyon 1. Elle a participé à plusieurs études et projets financés par l'Anses sur ce syndrome. Son expérience clinique l'amène à vouloir en standardiser les recueils de symptômes et la mesure d'impact.

Collaboration extérieure : l'association de malades Électrosensibles de France s'attache au maintien de l'intégration sociale des électrosensibles au travers du dialogue avec l'État, les institutions, et la société civile. Elle apporte son expertise critique et profane. Bien sûr, l'étude inclura également des électrosensibles non affiliés à l'association.

Consultant : M. Maël Dieudonné, sociologue au Centre Max Weber – Université Lyon 2, est spécialiste du syndrome de l'électro-hypersensibilité. Il a publié plusieurs articles sur le sujet, en France et à l'étranger et a également collaboré avec l'Anses.

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

Cette étude est interdisciplinaire et vise à élaborer un espace et des outils communs à la sociologie qualitative et à la physiopathologie, tout en valorisant l'expertise des malades et en dépassant les clivages par le dialogue entre scientifiques et profanes. Elle concerne les politiques de santé publique et de lutte contre l'exclusion en caractérisant des éléments d'appréciation sanitaires et sociaux et en standardisant des procédures. Elle apporte une approche comparative entre deux pays européens (France, Suisse).

Argumentation du choix des questions

Cette étude vise à élaborer une approche sociosanitaire standardisée afin de pallier les manques méthodologiques de travaux antérieurs qui ne connectent pas les données des diverses disciplines. Ses maîtres-mots sont caractériser et comparer, par une approche double et complémentaire (clinique médicale et sociologie), menée dans deux pays (France, Suisse).

Description des méthodes mises en œuvre

- Période 1 : deux mois de recrutement (20 volontaires) puis de mise en place de la méthodologie.

- Période 2 : sept mois de travail de terrain.

Enquête sociologique qualitative (entretiens semi-directifs) sur les différentes catégories d'acteurs : électrosensibles, proches, soignants, experts.

Démarche médicale clinique de standardisation des procédures : questionnaires, examens.

- Période 3 : trois mois de traitement et analyse, puis rédaction du rapport final.

Traitement des données sociologiques et médicales. Détermination des profils de malades.

Estimation et analyse des attentes médicales et sociales des différents profils de malades.

Démarche de standardisation d'une procédure sociosanitaire alliant clinique médicale et sociologie.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : CNRS Cermes3 - Villejuif

Responsable de l'équipe : M. Jean-Paul Gaudilliere

Equipe 2 : UMRESTTE - Lyon

Responsable de l'équipe : Mme Amélie Massardier-Pilonchery

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 47 709 € TTC

Résumé ExpoComm - 2017_2 RF_019

Responsable scientifique : M. Luc Verschaeve

Organisme : Institut Scientifique de Santé Publique – Bruxelles, Belgique

1. Titre

Projet complet

24 mois

Acceptabilité d'un protocole d'exposition aux RF : Evaluation et communication

2. Questions à la recherche

RFES 3.1 - Recherche de liens entre certaines caractéristiques des champs électromagnétiques et les symptômes ressentis par les personnes se déclarant EHS (expériences de provocation prenant en compte notamment la diversité des signaux, mesures d'exposition continues et recueil de symptômes, etc.).

RFES 3.6 - Recherche des relations entre EHS et syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques (SIOC), migraine, acouphènes, fibromyalgie et, de manière générale, les syndromes médicalement inexpliqués.

RFES 3.7 - Recherche de facteurs de vulnérabilité (études comparatives utilisant des populations témoins et des populations présentant des syndromes médicalement inexpliqués par exemple).

3. Résumé

Objectif détaillé

L'hypersensibilité électromagnétique (EHS) a été particulièrement étudiée à l'aide d'études de provocation. Leurs résultats convergent vers la conclusion qu'en contexte expérimental, les personnes EHS ne perçoivent pas les champs électromagnétiques et n'y réagissent pas physiologiquement. Les effets observés, en particulier lorsque les expériences ne sont pas conduites en aveugle, résulteraient seulement de réponses nocebo. Certains auteurs concluent que les études de provocation ne permettent plus, aujourd'hui, de progresser dans la connaissance de l'EHS.

Des méthodologies originales sont développées afin d'étudier l'EHS en conditions réelles (études Cochin et SENSI-RF en France, projet EMPHASIS aux Pays-Bas). Ces recherches souffrent néanmoins de la difficulté à distinguer les contributions des différents facteurs impliqués.

Nous pensons donc que ces dernières conservent leur utilité, à condition de suivre des protocoles innovants.

Dans ce projet, nous proposons de travailler sur l'acceptabilité et la crédibilité des expériences, en explorant les effets de l'implication des sujets dans leur développement et leur réalisation. Nous prévoyons en particulier d'évaluer les effets des paramètres suivants :

- La participation des sujets à l'élaboration du protocole lors d'une série de réunions préalables ;
- La possibilité offerte aux sujets de contrôler les expositions, sans compromettre les conditions de double aveugle ;
- Les caractéristiques psychométriques des sujets EHS en les comparant avec une population proche ;
- Le niveau de sensibilité des sujets EHS.

Les effets de ces paramètres seront observés, pendant les tests, sur les niveaux de stress et d'anxiété et sur les réactions des sujets.

L'acceptabilité du protocole sera évaluée lors d'une séance ultérieure avec les différents sujets. Le processus de communication des résultats fera l'objet d'une attention particulière.

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

À notre connaissance, les paramètres d'implication et de contrôle n'ont jamais été explorés. Notre projet permettra de vérifier s'ils modulent les réactions des sujets lors des tests.

La propension des sujets à modifier leurs attributions après avoir été informés de leurs résultats aux tests a été évaluée par une étude. Elle s'est avérée nulle, mais le délai de plusieurs mois séparant la réalisation des tests et la communication de leurs résultats en est probablement responsable. Notre projet permettra de vérifier si elle est positive à court terme. En évaluant la rigidité des attributions des sujets, il renseignera aussi sur l'efficacité potentielle des thérapies cognitives visant à les modifier.

Dans les études de provocation réalisées jusqu'à présent, les sujets EHS sont comparés à des contrôles sains. Dans le but de mieux isoler la spécificité de l'EHS, nous proposons de choisir comme contrôles des personnes souffrant de syndromes somatiques fonctionnels, comme la fibromyalgie, dont les caractéristiques psychométriques seront comparables à celles des sujets EHS.

Enfin, les données disponibles attestent d'une grande variabilité des sensibilités individuelles. Elle a rarement été prise en compte dans les études de provocation. Nous développerons un outil permettant de l'objectiver.

Argumentation du choix des questions

Les remarques formulées lors des tests de provocation seront analysées et partagées lors d'une séance de débriefing avec les groupes de travail. Le but sera de dégager les consignes à émettre lors des tests ultérieurs afin d'en améliorer l'acceptabilité, et de procéder à des observations plus fiables.

Description des méthodes mises en œuvre

1. Développement du protocole de provocation (9 mois)
 - Contact avec des sujets EHS et constitution des groupes de travail
 - Réunions entre les sujets EHS, les équipes techniques et les chercheurs afin d'établir les critères à prendre en compte dans le système d'exposition
 - Réflexion sur les solutions techniques envisageables (équipes techniques et chercheurs)
 - Présentation des solutions aux sujets EHS
 - Adaptation du protocole
2. Protocole de provocation (6 mois)
 - Test d'acceptabilité du protocole basé entre autres sur une évaluation du niveau d'anxiété et le degré de crédibilité administré avant et après le test de provocation aux sujets EHS ayant participé au développement du système, ainsi qu'à des sujets EHS et des sujets rapportant d'autres syndromes d'intolérance n'ayant pas été impliqués
 - Analyse des réactions verbales et non verbales
3. Présentation des résultats aux sujets et définition des consignes (2 mois)
4. Rapport et publication (soumission) (7 mois)

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Institut Scientifique de Santé Publique – Bruxelles, Belgique

Responsable de l'équipe : M. Luc Verschaeve

Equipe 2 : Centre Max Weber - Lyon

Responsable de l'équipe : M. Maël Dieudonné

Equipe 3 : Université Sorbonne Nouvelle - Paris

Responsable de l'équipe : M. Jimmy Bordarie

Equipe 4 : ISSEP - Liège

Responsable de l'équipe : M. Willy Pirard

Equipe 5 : Belgique - Université de Liège, Applied and Computational Electromagnetics

Responsable de l'équipe : Mme Véronique Beauvois

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 170 622 € TTC

Résumé FIGé - 2017_2 RF_008

Responsable scientifique : M. Yves Le Dréan

Organisme : Université de Rennes 1, IRSET Inserm U1085, Equipe «Transcription, Environnement et Cancer» (TrEC)

1. Titre

Projet complet

32 mois

Fréquences Intermédiaires et stress Génotoxique

2. Questions à la recherche

RFES 1.1 - Études in vitro, in vivo ou cliniques sur les mécanismes d'action des radiofréquences sur le vivant aux niveaux cellulaire et moléculaire.

3. Résumé

Objectif détaillé

Le but de ce projet est d'évaluer l'impact des fréquences intermédiaires (FI) sur des cellules humaines en culture. Ces FI sont de plus en plus employées dans des applications actuelles ou émergentes (ampoules basses consommation, plaques de cuisson par induction, véhicules électriques et hybrides, système de transfert d'énergie sans fil, système d'identification RFID). Ces ondes se trouvent de façon significative dans l'environnement domestique et professionnel, pourtant leurs effets sanitaires ont été très peu étudiés. Notre projet se propose de pallier en partie à ce manque. Nous proposons d'étudier l'impact de l'exposition sur l'intégrité de l'ADN et sur la capacité des cellules à réparer les dommages à l'ADN. Nous rechercherons l'existence d'un niveau de champs seuil au-delà duquel les effets apparaissent. Nous nous concentrerons aussi sur la réponse adaptative, de façon à déterminer l'effet d'une pré-exposition aux FI sur la capacité des cellules à répondre à une agression génotoxique. Au final, ce projet permettra d'évaluer les risques d'une exposition au FI sur l'intégrité de l'ADN.

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

L'originalité de ce projet est double : 1) Etude des effets induits par les FI. Actuellement, la biocompatibilité de ces fréquences est très peu étudiée, bien que de nombreuses applications existent et que de nouvelles sont prêtes à être déployées. D'ailleurs la commission européenne, par l'intermédiaire du SCENIHR, et l'OMS recommandent toutes deux, dans cette gamme de fréquences, de privilégier une « recherche scientifique complémentaire de haute qualité » afin de « lever les incertitudes des connaissances actuelles ». 2) Evaluation de l'impact des FI sur le stress oxydant, le stress génotoxique et la réponse adaptative. Dans cette gamme de fréquences, très peu de données existent sur ce sujet, cependant des résultats préliminaires obtenus par l'équipe partenaire 2 et présentés au congrès BioEM 2016 indiquent que cette piste de recherche peut se révéler fructueuse.

Argumentation du choix des questions

L'appel à projets invite à « s'intéresser aux nouvelles sources d'exposition et signaux associés », et les FI constituent justement des sources d'exposition en pleine émergence. Notre consortium va s'intéresser à l'oxydation et à la réparation de l'ADN. Ces 2 mécanismes sont suspectés d'être affectés par les radiofréquences et les basses fréquences, il y est donc important de les étudier également au niveau des FI. Cette étude correspond au premier point évoqué pour la recherche des mécanismes. Vue l'impact de ces stress cellulaires sur le déclenchement et la progression de nombreuses pathologies, il est essentiel de se concentrer sur ce type d'effet. En plus de son intérêt scientifique, ce projet revêt un intérêt sociétal majeur. La polémique actuelle sur les compteurs Linky est là pour prouver le besoin urgent de générer des données scientifiques fiables dans le domaine des FI.

Description des méthodes mises en œuvre

Ce projet requière des compétences en physique et biologie. Notre consortium regroupe électroniciens et biologistes : cela assure la meilleure qualité possible sur les 2 versants de l'interface. Outre une tâche consacrée à la coordination du projet et une autre consacrée à la dosimétrie associée aux études biologiques, le projet contient 2 parties majeures.

1/ Mois 1 à 16 : Analyse comparée du stress genotoxique. L'équipe rennaise et l'équipe hongroise possèdent chacune un système d'exposition pour cellules en culture (à 10 MHz et 22-250 kHz respectivement). Des cultures primaires de fibroblastes humains seront utilisées dans ce projet. Les 2 équipes utiliseront le même modèle biologique et des tests biologiques similaires afin de faciliter les comparaisons. L'effet de l'intensité du champ sera analysé. Cette recherche systématique d'un seuil limite devrait être grandement utile pour l'analyse du risque. Des marquages cellulaires seront effectués en immunocytofluorescence pour déterminer la présence d'ADN oxydé, de foci d'histones H2A-gamma phosphorylé, ou l'activation par phosphorylation d'enzymes de réparation de l'ADN.

2/ Mois 17 à 32 : Réponse adaptative. L'équipe 2 possède des facilités pour exposer des cultures de cellules aux rayons X. Des fibroblastes humains seront pré-exposés aux IF, puis irradiés aux RX. Des tests des comètes permettront à l'équipe 2 de quantifier l'efficacité de la réparation à l'ADN. L'équipe 1 analysera sur ces échantillons, les niveaux d'expression des principales enzymes impliquées dans la lutte contre le stress oxydant et la réparation de l'ADN.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Rennes 1, IRSET Inserm U1085, Equipe «Transcription, Environnement et Cancer» (TrEC)

Responsable de l'équipe : M. Yves Le Dréan

Equipe 2 : Natl. Research Institute for Radiobiology (NRIRR) - Budapest

Responsable de l'équipe : M. Georges Thuroczy

Equipe 3 : IETR - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Maxim Zhadobov

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 678 € TTC

Résumé IncuPE - 2017_1_086

Responsable scientifique : M. Nicolas Chevalier

Organisme : CHU de Nice, Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Reproduction – Nice

1. Titre

Etude de faisabilité

24 mois

Analyse des effets de perturbateurs endocriniens (PE) sur l'agressivité de cellules tumorales hormono-sensibles par vidéoimagerie

2. Questions à la recherche

ACHIM 3.3 - Perturbateurs endocriniens : Développement de méthodes d'essai permettant d'identifier des perturbateurs endocriniens et/ou de mieux connaître leurs effets.

3. Résumé

Objectif détaillé

Un certain nombre de polluants environnementaux exercent une activité de perturbateur endocrinien (PE) qui suscite des inquiétudes pour la santé humaine car ils peuvent participer à la tumorigénèse dans le cadre de tumeurs hormono-dépendantes (prostate, sein, testicule). Toutefois, la dangerosité exacte de l'exposition aux PE est difficile à estimer car seules les études épidémiologiques permettent de valider la toxicité chez l'homme, mais ce type d'analyse est long et complexe, avec des biais potentiels. Sachant qu'annuellement, le nombre de molécules mises sur le marché avoisine le millier, il est donc envisageable de conduire ces travaux sur l'ensemble des nouvelles molécules. Des études peuvent être conduites sur l'animal (rongeur, larve de xénope, poisson zèbre) ; toutefois, les résultats obtenus sont difficilement transposables à l'homme et ne peuvent pas faire l'objet d'une validation per se par les organismes sanitaires. Un enjeu scientifique majeur est donc de pouvoir fournir des outils pertinents permettant une analyse prédictive, en amont, du risque sanitaire, et notamment cancérigène, des PE.

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

Bien que le rôle de certains PE dans l'incidence des cancers hormono-sensibles fasse l'objet de nombreux travaux, leurs effets sur la croissance tumorale, le développement métastatique et, plus globalement, l'agressivité des cellules cancéreuses restent largement méconnus. Nous développons actuellement des outils d'analyse multiparamétriques de type « screening haut débit » afin d'étudier les effets des PE sur les cellules cancéreuses dans le cadre d'un travail collaboratif inter-disciplinaire (Inserm, INRIA, CHU de Nice).

Notre objectif est de fournir un outil d'évaluation permettant de rendre compte des effets des PE sur des paramètres essentiels à la progression tumorale et métastatique. L'utilisation du dispositif de vidéomicroscopie « IncuCyte », disponible en routine dans notre centre, permet, en temps réel, d'obtenir des images haute définition (fluorescence et transmission) de divers processus cellulaires comme la prolifération, la survie, l'apoptose, la migration et l'invasion cellulaire. Ce dispositif couplé à un système de traitement d'image intégré permet d'obtenir des données quantitatives non biaisées. De plus le format d'analyse est compatible avec le format « screenable » (plaque 96 puits) indispensable à l'étude des PE : gamme de dose, effet cocktail, dose réponse, cinétique temporelle, etc.

Argumentation du choix des questions

Une étude réalisée dans le cadre d'un PHRC a permis d'identifier les concentrations plasmatiques de PE chez des adultes sains et obèses (Pr Fénelon et Pr Chevalier, CHU de Nice). En se basant sur cette étude clinique, nous avons choisi d'étudier in vivo les effets de 40 composés appartenant à ces familles de polluants qui sont répertoriés par l'ANSES.

Notre demande vise à évaluer la faisabilité de l'utilisation de la technologie IncuCyte dans la caractérisation des effets de ces 40 composés sur l'agressivité de cellules tumorales hormono-sensibles (prostate [LnCaP, 22RV1], sein [MCF7, SKBr3], testicule [JKT-1]). Notre objectif est de pouvoir mettre en place, à terme, un protocole d'analyse phénotypique (phénoscore) des effets des PE sur ces cellules tumorales hormono-sensibles, pour mettre à disposition des différents intervenants du domaine (cliniciens, industriels, organismes décisionnels et agences sanitaires) des outils et procédures d'évaluation afin de diminuer in fine l'exposition humaine aux PE qui présentent un risque potentiel pour la santé.

Le protocole d'essai que nous mettrons en place comporte cinq tests cellulaires, réalisés dans chaque lignée cellulaire tumorale, pour chaque PE à différentes doses et pour des combinaisons de PE afin d'évaluer l'effet cocktail auquel nous sommes quotidiennement exposés:

- mesure de l'activation des voies de signalisation LXR (Liver X receptors), AR (Androgen Receptor), ER (Estrogen Receptor), AhR (Aryl Hydrocarbon Receptor) à l'aide de gènes rapporteurs GFP/RFP fluorescents.
- mesure de la prolifération après incorporation nucléaire d'un fluorochrome.
- évaluation de la survie cellulaire et de l'apoptose (kit IncuCyte caspase 3/7 apoptosis assay ; sonde fluorescente PercevalHR pour détecter des variations du rapport ATP/ADP dans les cellules).
- évaluation du potentiel de migration et d'invasion.
- mesure du chimiotactisme en utilisant les plaques « clearView chemotaxis » d'IncuCyte analysées à l'aide du logiciel IncuCyte Chemotaxis.

Description des méthodes mises en œuvre

- Génération des lignées cellulaires GFP+ : 3-4 mois
- Mise au point de la vidéo-imagerie : 6 mois
- Vidéo-imagerie avec 5 familles de PE identifiés: 10 mois
- Analyse des résultats : 2 mois
- Publication et rédaction du rapport d'étude : 2 mois

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : CHU de Nice, Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Reproduction
Responsable de l'équipe : M. Nicolas Chevalier

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 49 920 € TTC

Résumé MADsludge - 2017_3 ABR_008

Responsable scientifique : Mme Dominique Patureau

Organisme : INRA - Narbonne

1. Titre

Projet complet

24 mois

Optimisation de la filière de traitement des boues pour limiter la dissémination d'antibiotiques/d'antibiorésistances

2. Questions à la recherche

ABR 2.2.1 - Facteurs particuliers de propagation de l'antibiorésistance issue des activités humaines en environnement agricole : impact du recyclage de déchets organiques dans les sols agricoles (boues urbaines, fumiers, lisiers) sur la dissémination de l'antibiorésistance dans les agro-écosystèmes, impact des procédés de traitement de ces déchets.

ABR 3.2 - Impact de l'antibiorésistance sur le milieu par la sélection des bactéries présentes.

ABR 4.2 - Actions de réduction a posteriori de cette contamination pour limiter la progression des résistances dans l'environnement, notamment modalités de stockage et de traitement des effluents en vue de réduire la quantité de résidus d'antibiotiques et/ou de bactéries résistantes.

3. Résumé

Objectif détaillé

Les rejets de stations d'épuration constituent une source majeure de dissémination dans l'environnement d'antibiotiques et d'antibiorésistances associées, tant via le rejet des eaux épurées vers les eaux de surface que via l'épandage des boues résiduelles sur les sols. En effet, bien que la valorisation agronomique des boues réponde à de forts enjeux économiques et environnementaux, cette pratique conduit au développement du résistome du sol. La pression de sélection exercée sur les communautés microbiennes tout au long du continuum homme/procédé/sol favorise l'émergence des bactéries résistantes à des antibiotiques (BRA) et le transfert horizontal des gènes de résistance aux antibiotiques (GRA) entre microorganismes. La contribution de l'épandage à la dissémination des GRA est désormais avérée. Pour maîtriser les impacts sur la problématique globale de l'antibiorésistance, la gestion des boues d'épuration jusqu'à leur retour au sol constitue un levier d'action majeur. En effet, ces boues ne peuvent être épandues sans être stabilisées par exemple par compostage et méthanisation. Ces deux procédés peuvent jouer un rôle majeur sur la réduction des teneurs en antibiotiques, de la diversité et de l'abondance du résistome et des éléments génétiques mobiles associés. Mais Les études sont rares, morcelées et souvent menées sur différentes briques de cette filière. Dans ce contexte, MADsludge vise à évaluer la dynamique d'antibiotiques et de l'antibiorésistance sur 4 filières à partir d'une même boue: épandage, compostage puis épandage, méthanisation puis épandage, et méthanisation couplée au compostage puis épandage, afin de quantifier l'effet des traitements. La dynamique des antibiotiques sera appréhendée via leur concentration totale, mais aussi leur distribution dans des compartiments en lien avec leur disponibilité environnementale. La dynamique de l'antibiorésistance sera appréhendée via la caractérisation des communautés microbiennes totales, l'abondance et la diversité des GRA, mais aussi des éléments génétiques mobiles contribuant à leur dissémination et des BRA.

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

Le projet est novateur de par son objectif de comprendre la dynamique des antibiotiques et de l'antibiorésistance au cours de la gestion des boues et jusqu'à leur retour au sol. Récemment, l'expertise MAFOR a souligné le manque de connaissance sur la contribution de cette pratique au problème global de l'antibiorésistance. Ce projet vise à combler un manque de connaissances requises pour la prise de décision relative à la santé publique. D'autre part, il repose sur une approche filière. Il s'agit ici de considérer la filière dans son intégralité et de comprendre les interactions entre les maillons de la filière. Enfin, le projet fédère un consortium pluridisciplinaire pour aborder cette filière de façon intégrative (expertises en génie des procédés, agronomie, écologie microbienne, analytique, caractérisation de la matière organique et écotoxicologie).

Argumentation du choix des questions

De par son questionnement scientifique, son approche « filière » et sa démarche intégrative, MADsludge répond au questionnement prioritaire au sujet de l'impact du recyclage de déchets organiques, et en particulier de l'impact des procédés de traitement puisque méthanisation, compostage, et leur couplage sont envisagés ici. Ces procédés sont étudiés à la fois pour quantifier l'impact mais aussi proposer des solutions de réduction de cette propagation. Il aborde aussi la question de l'impact de l'antibiorésistance sur le milieu par la sélection des bactéries présentes, via l'analyse microbiologique et le suivi des antibiotiques d'un sol amendé avec des boues traitées ou non.

Description des méthodes mises en œuvre

MADsludge s'appuie sur le projet PHC Toubkal/16/33 assurant la participation d'un doctorant et la mise en œuvre en 2016-7 d'essais de compostage et méthanisation à partir de boues contaminées en antibiotiques, et la validation d'un protocole de dosage de ces molécules.

Dans le cadre de MADsludge, 2018 sera dédiée au couplage méthanisation/compostage des boues contaminées par le même cocktail d'antibiotiques, puis d'incubations sol/produits obtenus (boue brute, compostée, digérée, digérée puis compostée). La caractérisation physico-chimique des boues sera menée tout au long de ces expérimentations, et les antibiotiques (fraction totale et disponible) et l'antibiorésistance seront quantifiés (2018-9). Pour cette dernière, après extraction d'ADN, la structure des communautés sera étudiée par séquençage d'amplicons 16S. Les gènes d'intérêt (gènes de résistance, intégrons) seront quantifiés par PCR quantitative selon des protocoles déjà établis. La toxicité des produits sera évaluée par génotoxicité (Khadra, 2012). La modélisation de ces données sera utilisée à des fins explicative et prédictive, et pour généraliser l'approche à d'autres matrices.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : INRA - Narbonne

Responsable de l'équipe : Mme Dominique Patureau

Equipe 2 : INPT-ENSAT - Ecole Nationale Supérieure d'Agronomi ECOLAB UMR5245 - Laboratoire d'Ecologie Fonctionnelle et Environnement - Castanet Tolosan

Responsable de l'équipe : Mme Maialen Barret

Equipe 3 : Ecole Nationale Vétérinaire - Toulouse

Responsable de l'équipe : M. Alain Bousquet-Melou

Equipe 4 : Faculté des Sciences Semlalia – Marrakech, Maroc

Responsable de l'équipe : M. Mohamed Hafidi

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 163 049 € TTC

Résumé médiQAI - 2017_1_216

Responsable scientifique : M. Arnaud Florentin

Organisme : Université de Lorraine, Département Hygiène, Risques Environnementaux et Associés aux Soins
- Vandœuvre-Lès-Nancy

1. Titre

Projet complet

36 mois

Qualité de l'air intérieur des structures médico-sociales et libérales

2. Questions à la recherche

ACHIM 4 - Etudes des impacts des expositions à des risques chimiques en milieu de travail notamment les impacts des multi-expositions aux produits chimiques ou à des expositions cumulées à la fois à des produits chimiques et à d'autres types de nuisance (nuisances physiques, biologiques, stress...).

AIRR 1 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules présents dans l'air, notamment de lieux peu étudiés (commerces, bureaux, établissements de soins, moyens de transport).

AIRR 3 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur).

3. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif principal du projet médiQAI est de disposer de données qualitatives et quantitatives concernant la contamination de l'environnement intérieur par des substances chimiques et des agents microbiens de différentes structures médico-sociales (EHPAD, FAS/MAS, maison de retraite) et structures libérales (cabinet de médecine en ville, cabinet dentaire, pharmacie, structure ambulatoire ...) en vue de l'évaluation de l'exposition du personnel et des patients. Les objectifs spécifiques sont de i) étudier la variabilité spatio-temporelle de la contamination chimique, physique et microbiologique en lien avec les activités et les usages en choisissant des sites sur 2 territoires (Métropole Grand Nancy et Rennes Métropole), ii) comparer les résultats obtenus aux contaminations retrouvées dans les hôpitaux et iii) proposer une méthodologie simple transposable pour d'autres établissements.

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

Les résultats successifs des projets AÏCHA (ANSES PNR EST 2010) puis QAIHOSP (ANSES PNR EST 2013), réalisés par le consortium, experts reconnus dans ce domaine, ont permis d'obtenir pour la première fois par une approche intégrée une cartographie temporo-spatiale de la contamination microbiologique et physico-chimique de l'air intérieur dans 2 hôpitaux français. Les campagnes d'échantillonnage (7 zones d'activités) ont permis de montrer une mixture complexe présentant des niveaux de contamination de l'air plus faibles qu'au domicile et dominés par les alcools (éthanol, isopropanol), l'éther et l'acétone avec une grande variabilité temporo-spatiale selon les activités. La plupart des polluants retrouvés dans le secteur hospitalier sont utilisés dans le domaine libéral ou des petites structures comme les produits pharmaceutiques, les détergents/désinfectants ou encore certains gaz anesthésiants. Néanmoins les impératifs de conception de ces locaux sont radicalement différents avec, par exemple, une ventilation moindre par rapport aux hôpitaux pouvant dès lors plus fortement exposer les patients et les professionnels. Par ailleurs, ces structures restent aujourd'hui peu étudiées dans le domaine de la qualité de l'air intérieur. Pourtant, tout comme les hôpitaux, ces structures sont des lieux de passage important induisant une contamination physico-chimique et microbiologique spécifique. Ainsi nous nous intéresserons plus particulièrement dans cette étude aux contaminants en lien avec les usages et les activités de ces structures.

Argumentation du choix des questions

Le projet médiQAI se rattache principalement aux questions à la recherche suivantes : i) études des impacts des expositions à des risques chimiques dans les petites structures de soins notamment les impacts des multi-expositions aux produits chimiques et à des expositions cumulées à la fois à des produits chimiques et substances microbiologiques (ACHIM 4), ii) évaluation de l'exposition et des risques afférents

aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules présents dans l'air, notamment de lieux peu étudiés comme les petites structures de soins (AIRR 1) et iii) identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air intérieur (AIRR 3). Les résultats obtenus permettront une avancée des connaissances sur les niveaux et la variabilité de la contamination (chimique, physique et microbiologique) de petites structures de soins en vue de l'évaluation des risques pour les personnels/patients et d'actions préventives. Ces résultats pourront conduire à l'élaboration de recommandations visant à améliorer la conception de ces structures et les pratiques professionnelles.

Description des méthodes mises en œuvre

Les méthodes mises en œuvre permettront de i) choisir les différents sites dans la Métropole Grand Nancy et Rennes Métropole et de préparer les campagnes de prélèvements et d'analyses avec les partenaires médicaux et des centres de soins, à partir de questionnaires d'enquête préalable et de rencontres (6 mois), ii) programmer et réaliser les campagnes d'échantillonnage en fonction des périodes d'activité (6 mois). La liste des paramètres et molécules choisis sera adaptées avec les résultats obtenus dans QAIHOSP et avec l'enquête préliminaire et compléter par les molécules et micro-organismes en lien avec les activités et les usages comme les désinfectants (type ammoniums quaternaires, ...), iii) rechercher les tendances et associations des résultats en lien avec l'activité et les produits utilisés par exploitation statistique (12 mois), iv) évaluer l'exposition des personnels/patients avec un choix de substances définies à partir de leur toxicité, de leur valeur de concentration et du budget espace-temps correspondant aux personnels/patients susceptibles d'être exposés (9 mois) et v) proposer des recommandations concernant l'amélioration des pratiques professionnelles (entretien par exemple) et techniques (dont la ventilation) (3 mois).

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Lorraine, Département Hygiène, Risques Environnementaux et Associés aux Soins - Vandœuvre-Lès-Nancy

Responsable de l'équipe : M. Arnaud Florentin

Equipe 2 : EHESP, LERES - Rennes

Responsable de l'équipe : Mme Estelle Baurès

Equipe 3 : Université de Rennes 1, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie

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

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 724 € TTC

Résumé NAnERO - 2017_1_185

Responsable scientifique : M. Nicolas Molinari

Organisme : Université de Montpellier Hôpital la Colombière, Service DIM - UMR 5149

1. Titre

Projet complet

24 mois

Suivi longitudinal d'une cohorte en milieu aéroportuaire : exposition professionnelle aux nanoparticules atmosphériques et santé respiratoire

2. Questions à la recherche

NANO 1 - Détection, identification et caractérisation des nanomatériaux, notamment manufacturés (dans des fluides biologiques, tissus, compartiments environnementaux) : en particulier aspects métrologie, méthodes de référence, comparaison de techniques.

NANO 3 - Evaluation de l'exposition des travailleurs et de la population générale aux nanomatériaux manufacturés (mesures, modélisation) tout au long du cycle de vie.

3. Résumé

Objectif détaillé

Entre 2011 et 2013, notre réseau de partenaires a mené une étude sur l'évaluation de la santé respiratoire des salariés d'Air France dans 2 aéroports (salariés sur piste et administratifs) en lien avec l'exposition aux nanoparticules (NP). Cette étude (Touri et al. en préparation) a permis d'inclure 472 sujets volontaires pour lesquels un questionnaire standardisé, une spirométrie, une mesure du CO et du NO exhalés et un prélèvement de condensat d'air exhalé (CAE) ont été réalisés. L'exposition atmosphérique a été caractérisée avec une méthodologie dédiée aux NP (HST N°226 mars 2012). Des concentrations élevées en nombre de particules avec des pics d'exposition jusqu'à 10^7 particules/cm³ sur le tarmac associées à la présence de NP (< 20 nm) ont été mises en évidence. L'analyse des CAE a révélé un contenu particulaire et les concentrations pour 3 métaux ubiquitaires des zones aéroportuaires (Al, Cd et Cr) ont été déterminées (Marie-Desvergne et al. 2016).

Il est maintenant important d'observer l'évolution de ces paramètres dans le temps et de mieux apprécier le rôle des facteurs pouvant être confondants dans l'évolution de la santé respiratoire.

L'objectif est donc de réaliser le suivi longitudinal de la cohorte (évaluation à 5-6 ans) afin d'étudier l'impact des différents facteurs d'exposition sur la santé respiratoire des travailleurs.

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

Les moteurs d'avion génèrent une émission importante de NP de petites tailles entraînant des taux élevés dans l'environnement aéroportuaire; or cette pollution génère une préoccupation de santé publique du fait de son impact potentiel cardio-vasculaire et respiratoire (Touri et al. 2013). La combinaison de l'exploration des fonctions respiratoires des personnes exposées, d'un suivi biométrologique et de la caractérisation des nanoparticules présentes en milieu aéroportuaire permettra d'en estimer l'impact sanitaire respiratoire éventuel. A ce jour, aucune étude de suivi longitudinal d'exposition aux NP aéroportuaires sur une cohorte de cette taille n'a été réalisée. Le suivi permettra de mesurer l'évolution de la santé respiratoire des sujets et en particulier le déclin éventuel accéléré de la fonction respiratoire et de mesurer l'évolution de l'exposition.

Argumentation du choix des questions

Ce projet :

-consolidera l'acquisition de données rares sur l'exposition des travailleurs en milieu aéroportuaire avec une caractérisation des sources d'exposition aux NP

-pourra servir de base à une évaluation future des expositions sur les populations environnantes

-participera à l'élaboration de méthodes de détection des NP dans des fluides biologiques tels que le CAE et l'urine

Description des méthodes mises en œuvre

- CPP et ANSM: accords obtenus en 2016, 1ères inclusions en 2017

- 1ère année:

•Intégration des salariés par groupes d'exposition homogènes selon 6 corps de métiers, consultation médicale: sur les 472 salariés initiaux seuls 25 % sont partis de l'entreprise et la connaissance précise du devenir de chaque salarié permet de définir une exposition personnalisée et d'exclure le biais du travailleur sain.

-Questionnaire, spirométrie

-Mesure du CO et NO exhalés

-Prélèvements biologiques: CAE (dispositif RTube avec filtration de l'air inhalé) et urine.

•Métrologie atmosphérique: afin d'identifier les sources d'exposition aux NP (moteurs d'avion, véhicules Diesel sur piste, autres particules) pour chaque poste de travail étudié, la caractérisation en taille des particules sera couplée à une analyse chimique de manière à déterminer des profils type par source. En parallèle, des données quantitatives (concentration, distribution granulométrique, surface développée de la fraction alvéolaire) et qualitatives (morphologie, état d'agrégation/agglomération) seront recueillies. La méthode reposera sur:

-une métrologie personnelle par systèmes portatifs et individuels,

-une métrologie d'ambiance

-2ème année:

•Analyse des échantillons biologiques: CAE: composition chimique par ICP-MS, dosage de 17 éléments et focus sur 3 métaux d'intérêt pour l'exposition en milieu aéroportuaire (Al, Cd, Cr). Analyse d'un biomarqueur de stress oxydant (8-isoprostane). Urine: même type d'investigation que le CAE pour voir si corrélation éventuelle.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Montpellier Hôpital la Colombière, Service DIM - UMR 5149

Responsable de l'équipe : M. Nicolas Molinari

Equipe 2 : Université de Marseille

Responsable de l'équipe : M. Pascal Chanez

Equipe 3 : CEA, LABM - Grenoble

Responsable de l'équipe : Mme Véronique Chamel Mossuz

Equipe 4 : CEA DRT/DSP/SMR/SRSE - Grenoble

Responsable de l'équipe : M. Samir Derrough

Equipe 5 : AIR FRANCE DP.ZM - Roissy Charles De Gaulle

Responsable de l'équipe : M. Michel Klerlein

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 353 € TTC

Résumé NeuroPrem-RF - 2017_2 RF_003

Responsable scientifique : M. Erwan Stéphan-Blanchard

Organisme : Laboratoire PériTox CURS - CHU Amiens Picardie

1. Titre

Projet complet

36 mois

Impact de l'exposition chronique aux champs électromagnétiques de type radiofréquences sur le développement neurophysiologique du nouveau-né prématuré

2. Questions à la recherche

RFES 2.1 - Études in vivo ou cliniques sur les réponses physiologiques aux radiofréquences.

RFES 4.1 - Recherche sur caractérisation de l'exposition réelle des populations aux émissions des équipements radioélectriques (lors des communications et des téléchargements par exemple) utilisés près du corps (tablettes, etc.) et relative au développement d'un nouvel indicateur d'exposition.

3. Résumé

Objectif détaillé

L'utilisation massive d'appareils de haute technologie dans les services de néonatalogie expose les nouveau-nés prématurés aux champs électromagnétiques, notamment de type radiofréquences (CEM-RF) (Calvente et al. 2017), à de faibles doses mais de manière continue et chronique. Or, l'exposition aux CEM-RF semble altérer l'activité électrique (Ghosn et al. 2015) et la microcirculation cutanée (Loos et al. 2013) au niveau cérébral chez l'Homme adulte, et perturber le sommeil et la thermorégulation chez l'animal (Pelletier et al. 2013). Chez le nouveau-né prématuré, une exposition aiguë aux CEM de basses fréquences dans les incubateurs pourrait altérer la production de mélatonine (Bellieni et al. 2012) et l'activité du système nerveux autonome (Bellieni et al. 2008).

Ce projet de recherche permettra ainsi de répondre aux objectifs suivants :

- Évaluer les émissions de CEM-RF générées dans les services de néonatalogie afin d'en dresser une cartographie
- Quantifier les niveaux d'exposition chronique auxquels sont soumis les nouveau-nés lors de leur séjour dans ces services
- Suivre l'évolution clinique des nouveau-nés (poids, températures...) et rechercher des altérations neurophysiologiques (sommeil, hémodynamique cérébrale, système nerveux autonome) qui seront corrélées aux niveaux réels d'exposition chronique aux CEM.

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

L'originalité principale de ce travail sera d'étudier, chez des nouveau-nés prématurés, l'effet d'une exposition de longue durée aux CEM-RF sur le développement neurophysiologique. Ceci n'a jamais été réalisé jusqu'à présent. Les seules études portant sur l'impact de l'exposition chronique aux CEM-RF ont été menées chez l'animal ou l'Homme adulte, alors que les enfants (et donc d'autant plus les nouveau-nés prématurés) pourraient être particulièrement vulnérables à cause d'une pénétration plus importante des ondes RF dans les masses cérébrales (Christ et al. 2010) lors d'une période cruciale de neurodéveloppement.

Une autre originalité reposera sur l'évaluation quantifiée, individualisée et précise (analyse spectrale) de l'exposition chronique des nouveau-nés et son association avec une analyse multiparamétrique centrée sur des critères neurophysiologiques. Cette analyse comprendra une approche clinique avec le suivi du développement de l'enfant et l'évolution de l'environnement thermique dans les incubateurs, et une approche électrophysiologique avec l'étude simultanée du sommeil, de l'hémodynamique cérébrale et de l'activité du système nerveux autonome.

Argumentation du choix des questions

Concernant la quantification de l'exposition réelle des nouveau-nés prématurés proposée dans notre projet (point 2 des questions à la recherche), l'ANSES, dans son rapport d'expertise collective paru en juin 2016 (« Exposition aux radiofréquences et santé des enfants »), a recommandé la réalisation d'études visant à améliorer la caractérisation des expositions, notamment à d'autres signaux que ceux de la téléphonie mobile, ce qui correspond parfaitement à la situation rencontrée dans les services de néonatalogie.

Concernant la recherche d'effets physiologiques ou sanitaires des radiofréquences (point 1 des questions à la recherche), l'ANSES, dans ce même rapport, a préconisé de réaliser des études sur les effets des radiofréquences en lien avec les fonctions cérébrales [...] par l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale (EEG) [...], chez l'enfant ou l'animal, à divers âges du développement. Notre projet, qui propose d'évaluer d'éventuelles atteintes au niveau cérébral et du système nerveux autonome chez des nouveau-nés prématurés, répond aux attentes actuelles.

Description des méthodes mises en œuvre

Les nouveau-nés prématurés seront recrutés à la naissance lors de leur arrivée dans le service de Réanimation Pédiatrique ou le service de Soins Intensifs de Néonatalogie, à un âge gestationnel compris entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée. Pendant 6 semaines, nous réaliserons, pour chaque enfant, une mesure continue des CEM-RF au niveau de l'incubateur. Les données cliniques des enfants (historique médical, morphologie...) et l'environnement thermique dans les incubateurs (températures d'air, corporelles) seront également relevés continuellement. À 3 puis 6 semaines de vie, nous effectuerons des explorations consistant à enregistrer le sommeil (EEG, EOG), l'hémodynamique cérébrale (spectroscopie proche infra-rouge), l'activité du système nerveux autonome (ECG, analyse de la variabilité du rythme cardiaque) et différents paramètres cardiorespiratoires (SpO2, apnées, bradycardies) grâce à une polysomnographie réalisée entre 20h et 8h le lendemain matin.

Le recrutement des nouveau-nés durera pendant 2 ans (20-30 enfants par an). Les 6 premiers mois seront également consacrés à la mesure des CEM environnementaux et ceux générés par les différents équipements afin de dresser une cartographie de l'exposition dans les services de pédiatrie. L'analyse des données et la valorisation des résultats auront lieu à partir du 18ème mois et se poursuivront à la fin du projet.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Laboratoire PériTox CURS - CHU Amiens Picardie

Responsable de l'équipe : M. Erwan Stéphan-Blanchard

Equipe 2 : CHU Amiens-Picardie Médecine, Néonatale

Responsable de l'équipe : M. André Leke Lokombe

Equipe 3 : Ineris, Direction des Risques Chroniques - Verneuil-en-Halatte

Responsable de l'équipe : M. Selmaoui Brahim

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 248 571 € TTC

Résumé OAK - 2017_3 ABR_040

Responsable scientifique : Mme Fabienne Petit

Organisme : Université de Rouen / UMR CNRS 6143 Groupe microbiologie - Mont Saint Aignan

1. Titre

Etude de faisabilité

18 mois

Observatoire de l'Antibiorésistance dans les aquifères Karstique

2. Questions à la recherche

ABR 1.1 - Sources environnementales d'antibiorésistance : mesure de l'exposition environnementale (quantité d'antibiotiques et « niveau » d'antibiorésistance phénotypique et génotypique dans l'environnement) et systèmes de surveillance de cette exposition.

ABR 2.1 - Rôle de réservoir des différents compartiments environnementaux. Mécanismes d'expansion de l'antibiorésistance (transfert in situ des supports génétiques de la résistance, dispersion et persistance des bactéries antibiorésistantes, etc).

3. Résumé

Objectif détaillé

La vulnérabilité des aquifères karstiques (55% de la ressource nationale en eau potable), aux résidus antibiotiques (ATB) et aux bactéries antibiorésistantes (ATBr), est liée à l'infiltration des eaux de ruissellement des sols, qui peut être directe et rapide via des infractuosités karstiques, soit diffuse au travers de la formation calcaire et son couvert. Si le déterminisme de la contamination de l'eau par des E. coli ATBr en fonction de l'hydrologie et de l'usage des sols a été étudié, en revanche la persistance des bactéries ATBr et des gènes correspondants dans ces aquifères est peu renseignée. Le projet OAK vise à évaluer si dans ces environnements régulièrement soumis à des épisodes de contamination par des bactéries ATBr d'origine fécale lors d'événements pluvieux, les bactéries ATBr et les gènes de résistances (intégrons cliniques) persistent dans les zones de piégeages présents dans ces environnements (biofilms, sédiments, zone d'infiltration de la craie). Cette étude est un préalable pour estimer dans quelle mesure ces environnements sont favorables aux mécanismes d'expansion de l'antibiorésistance. Les études se réaliseront sur des sites du SO Karst (CNRS INSU): i) deux sites karstiques contrastés en terme d'usage du bassin versant et dont le fonctionnement hydrologique et les périodes de vulnérabilité à la contamination par des bactéries fécales, ii) la zone d'infiltration d'un massif crayeux dont le couvert est à usage agricole .

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

Ce projet se démarque des approches classiques par l'étude d'une problématique de santé publique dans son contexte environnemental. Il permettra de valider des observables/marqueurs choisis sur la base du rapport Carlet (intégrons cliniques, E. coli BLSE) pour évaluer la dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement. Le projet OAK, s'appuie sur une démarche multidisciplinaire, associant des scientifiques issus de différents domaines (santé, environnement, hydrogéologues, chimistes). Il s'adosse sur des services d'observation long terme du CNRS (SNO Karst/ZA Seine).

Argumentation du choix des questions

Q1- Caractérisation de l'exposition des aquifères karstiques aux résidus antibiotiques et aux bactéries antibiorésistantes: Le projet OAK vise à caractériser le niveau d'exposition, aux ATB et aux bactéries ATBr (et gènes associés) d'aquifères de la craie (2 karsts et une la zone d'infiltration de la craie sous couvert agricole depuis 20ans), régulièrement soumis à des épisodes pluvieux. Q1-1 Le « niveau » d'antibiorésistance phénotypique et génotypique sera évalué par le suivi des indicateurs préconisés dans le rapport Carlet (E.coli, E.coli BLSE) dans les sédiments biofilms prélevés in situ, et les intégrons cliniques (E.coli, ADN des sédiments, biofilms et calcaire de la zone d'infiltration), en parallèle à la mesure des contaminants (ATB et biocides).

Q2 :Q2-1 Cette étude prospective permettra de savoir si au delà d'une contamination de l'eau, i) les bactéries ATBr et les gènes ATBr persistent sur les biofilms et les sédiments prélevés in situ, considérés

comme des réservoirs environnementaux, favorables aux transferts de gènes (expansion de l'antibiorésistance) ; ii) si dans la zone d'infiltration de la craie sous couvert d'exploitation agricoles, le résistome est enrichi par des gènes de résistances aux antibiotiques. Q2-2 : Elle sera menée sur des sites ateliers du CNRS (SNO karst), dont le fonctionnement hydrologique et les activités humaines et agricole du couvert sont connus, ce qui permettra de définir une campagne de prélèvement en fonction de l'hydrologie et l'usage des sols.

Description des méthodes mises en œuvre

Occurrence des E. coli ATBr (dont E. coli BLSE) et des intégrons cliniques dans l'eau, les sédiments et les biofilms »: 3 campagnes pour différentes conditions hydrologiques et d'occupation des sols (2 karst , 2 sites :entrée sortie)

- dénombrement des E. coli, phénotype de résistance et souche;
- occurrence des intégrons chez les souches d' E. coli
- hydrologie, occupation des sols
- dosage antibiotiques et biocide.

Occurrence de gène de résistance et intégrons ADN extraits des sédiments et biofilms (2 karsts x 2 sites x 3 campagnes) et dans la zone d'infiltration de la craie (6 prélèvements en triplicat) ;

Evaluation de l'occurrence et de la dissémination dans l'environnement des bactéries ATBr et des intégrons en fonction de l'hydrologie, les usages

Analyse statistique des données et étude de la relation entre l'occurrence des marqueurs de l'antibiorésistance et les facteurs abiotiques : pluviométrie hydrologie, usages des sols, selon localisation dans l'aquifère (eau source/entrée ; biofilms sédiments, zone d'infiltration de la craie)

Elaboration d'une collection de souches, et banque d'échantillons (sédiments , biofilms, ADN) pour analyse rétrospective (diversité des'intégrons, analyse métagénomique ..)

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Rouen / UMR CNRS 6143 Groupe microbiologie - Mont Saint Aignan
Responsable de l'équipe : Mme Fabienne Petit

Equipe 2 : Université de Rouen, Laboratoire M2C, UMR CNRS 6143 - Mont Saint Aignan
Responsable de l'équipe : M. Nicolas Massei

Equipe 3 : UMR7619 METIS - UPMC - Paris
Responsable de l'équipe : Mme Danièle Valdés-Lao

Equipe 4 : UMR 7619, UPMC - Paris
Responsable de l'équipe : Mme Elodie Moreau-Guigon

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 39 988 € TTC

Résumé PANDORE - 2017_3 ABR_028

Responsable scientifique : M. Christophe Dagot

Organisme : Université de Limoges, GRESE - ENSIL

1. Titre

Projet complet

36 mois

Prédiction de l'ANTibiorésistance dans Des zOnes anthRopisées Environnementales

2. Questions à la recherche

ABR 1.1 - Sources environnementales d'antibiorésistance : mesure de l'exposition environnementale (quantité d'antibiotiques et « niveau » d'antibiorésistance phénotypique et génotypique dans l'environnement) et systèmes de surveillance de cette exposition.

ABR 2.1 - Rôle de réservoir des différents compartiments environnementaux. Mécanismes d'expansion de l'antibiorésistance (transfert in situ des supports génétiques de la résistance, dispersion et persistance des bactéries antibiorésistantes, etc).

ABR 3.2 - Impact de l'antibiorésistance sur le milieu par la sélection des bactéries présentes.

3. Résumé

Objectif détaillé

PANDORE propose de comprendre et d'anticiper l'occurrence de la résistance aux antibiotiques (ATBR) dans les milieux aquatiques (eau, biofilms, sédiments) par :

1- La détection d'indicateurs i) de pression de sélection (antibiotiques, biocides, métaux traces) et ii) d'acquisition d'ATBR (bactéries résistantes, éléments génétiques, résistome) dans les biofilms et les sédiments de rivières.

2- L'identification de proxy environnementaux propices au maintien de réservoirs de résistance. La dynamique d'amplification ou de résilience sera définie en fonction de la qualité chimique, des conditions hydrologiques et des usages ou pressions à partir de données obtenues in situ (zones/sites ateliers avec des pressions anthropiques contrastées) ou ex situ en laboratoire sur des réacteurs conçus pour le développement de biofilms. Le traitement statistique des données permettra de dégager des corrélations significatives (clusters).

3- La modélisation de l'occurrence de la résistance aux antibiotiques. Les données recueillies seront analysées pour mettre en évidence des liens statistiques entre indicateurs mesurés et pression environnementale. Dans un deuxième temps, des modèles dynamiques seront développés afin de simuler l'occurrence de résistances dans les milieux en fonction des différents facteurs.

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

Le caractère novateur du projet est de proposer des outils de gestion et de prédiction de l'occurrence de la résistance dans les milieux aquatiques : i) outils de quantification de l'ATBR (via des indicateurs d'acquisition), ii) outils de compréhension de l'impact de pressions anthropiques ou hydrologiques caractérisé in situ sur des sites contrastés et ex situ sur des systèmes à biofilms, iii) outils de modélisation permettant de simuler une modulation des rejets de polluants induisant les résistances et l'établissement de scénarios de gestion du risque.

Argumentation du choix des questions

PANDORE s'insère dans une démarche de définition d'indicateurs opérationnels (Q 1.1) permettant de discriminer la contribution des contextes de pressions humaines (Q 1.2) et des polluants anthropiques (Q 2.5), dans différents réservoirs (Q 2.1). Les travaux de statistique et de modélisation permettront de prédire l'impact du niveau d'anthropisation et de l'hydrologie dans l'occurrence de l'ATBR (Q 2.5) afin de proposer

par simulation, une approche de l'évolution des risques (Q 3) sous différents scénarios de réduction à la source (Q 4.1).

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet propose que les compartiments biofilms et sédiments soient des indicateurs et sentinelles de l'antibiorésistance en condition in situ, en rivière, et ex situ, en laboratoire, afin de déterminer, par un suivi de leur évolution, l'occurrence et la résilience de la contamination et de l'ATBR.

In situ : Des supports à biofilms seront déployés dans les eaux pour être colonisés. Les sites ont été choisis pour leur pression anthropique contrastée (continuum urbain/hospitalier: Poitiers, Sipibel, site de Faye-L'Abbesse et le bassin versant grand Morin, ZA Seine du CNRS). La vulnérabilité du milieu (persistance, propagation de l'antibiorésistance), ou sa résilience, sera évaluée par une quantification d'indicateurs :

- de pression de sélection par des contaminants chimiques (antibiotiques, biocides, métaux traces)
- d'acquisition de résistance par la recherche i) de bactéries antibiorésistantes potentiellement pathogènes pour l'homme (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE et/ou carbapénémases), ii) de supports génétiques mobiles (intégrons) et iii) du résistome par une technique de PCR microfluidique permettant de détecter une centaine de gènes de résistance différents.

L'étude sera déployée pendant 12 mois, répartis selon 3 campagnes distinctes de collecte de données pendant 2 à 3 mois consécutifs choisis selon l'hydrologie sur 3 sites.

Ex situ : Des dispositifs expérimentaux, constitués de réacteurs à lames de verre, incubés en présence d'eau de rivière provenant des sites étudiés, permettront le développement de biofilms et leur exposition à des concentrations de contaminants chimiques (antibiotiques, biocides, métaux traces) afin d'affiner le potentiel d'occurrence et de résilience de l'ATBR. Ces expériences seront déployées dans 2 laboratoires pendant 2 fois 6 mois.

L'exploitation des résultats se fera au travers (i) de la représentation de la dynamique d'évolution de l'antibiorésistance dans les biofilms et sédiments d'un milieu aquatique, (ii) d'une analyse statistique pour la mise en exergue de clusters (corrélations par analyse multifactorielle) ; et (iii) de la construction de modèles pour représenter la dynamique d'évolution de l'antibiorésistance dans les compartiments biofilms/sédiments d'un milieu aquatique. Ces modèles multi-échelles, décrivant la dynamique d'environnements complexes, seront implémentés pour réaliser des simulations stochastiques afin de proposer des scénarios prédictifs. 18 mois sont prévus pour cette phase.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Rouen / UMR CNRS 6143 Groupe microbiologie - Mont Saint Aignan
Responsable de l'équipe : Mme Fabienne Petit

Equipe 2 : Institut de chimie de Poitiers ENSIP - UMR 7285 - Poitiers
Responsable de l'équipe : M. Jérôme Labanowski

Equipe 3 : PhEMI, Institut Pasteur PhEMI, Institut Pasteur - Paris
Responsable de l'équipe : Mme Lulla Opatowski

Equipe 4 : UMR 7619, UPMC - Paris
Responsable de l'équipe : Mme Elodie Moreau-Guigon

Equipe 5 : Université de Limoges GRESE - ENSIL - Limoges
Responsable de l'équipe : M. Christophe Dagot

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 198 276 € TTC

Résumé PHARG - 2017_3 ABR_012

Responsable scientifique : M. Xavier Bellanger

Organisme : Université de Lorraine LCPME UMR7564 CNRS - Vandoeuvre-lès-Nancy

1. Titre

Etude de faisabilité

18 mois

Rôle des bactériophages environnementaux dans la dissémination des gènes d'antibiorésistance

2. Questions à la recherche

ABR 1.1 - Sources environnementales d'antibiorésistance : mesure de l'exposition environnementale (quantité d'antibiotiques et « niveau » d'antibiorésistance phénotypique et génotypique dans l'environnement) et systèmes de surveillance de cette exposition.

ABR 2.1 - Rôle de réservoir des différents compartiments environnementaux. Mécanismes d'expansion de l'antibiorésistance (transfert in situ des supports génétiques de la résistance, dispersion et persistance des bactéries antibiorésistantes, etc).

ABR 2.5 - Rôle de la contamination des milieux « hors antibiotique » (biocides industriels, hospitaliers ou domestiques, métaux lourds...) dans la pression de sélection de bactéries multirésistantes.

3. Résumé

Objectif détaillé

De récentes études ont placé l'environnement, notamment les écosystèmes aquatiques, au centre des voies de dissémination des gènes d'antibiorésistance (ARG). Néanmoins, les vecteurs et stimuli impliqués ne sont pas encore bien identifiés. Alors que les bactériophages sont les microorganismes les plus abondants sur Terre et que les mécanismes de transfert de gènes entre bactéries via ces virus ont été bien étudiés in vitro, leur implication dans le transfert d'ARG dans l'environnement est encore très mal connue. L'objectif du projet PHARG est précisément d'étudier le rôle des phages dans la dissémination des ARG (i) en déterminant l'abondance relative en ARG de différentes communautés microbiennes environnementales et de leur fraction phagique, (ii) en corrélant ces abondances relatives à des concentrations en polluants anthropogéniques et (iii) en étudiant l'influence de polluants anthropogéniques sur les fréquences de transfert d'ARG via les phages environnementaux.

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

De rares études ont montré que les phages purifiés d'eaux usées ou de sols amendés contiennent une quantité importante d'ARG. Les phages des eaux et sédiments de rivière n'ont que très peu été analysés car cela implique de développer une méthode très efficace et robuste de purification, comme nous le faisons actuellement au Laboratoire de Chimie-Physique et Microbiologie pour l'Environnement (LCPME). De plus, le transfert d'ARG par les phages environnementaux n'a jamais été formellement démontré. En effet, bien qu'une augmentation de l'abondance relative en bactéries antibiorésistantes après contact avec des phages environnementaux ait parfois pu être décrite, celle-ci pourrait tout autant résulter d'une mortalité plus importante des bactéries sensibles suite à l'infection par les phages que d'un transfert. La démonstration effective de transfert sera effectuée lors de ce projet grâce à l'utilisation d'un marqueur moléculaire initialement absent des communautés microbiennes, comme nous l'avons déjà fait lors d'études sur la conjugaison bactérienne.

Argumentation du choix des questions

L'Orne est une rivière traversant une zone urbaine industrialisée avant de se jeter dans la Moselle. Ses sédiments, qui accumulent des polluants anthropogéniques microbiens (bactéries, phages, ARG) et chimiques (métaux lourds, HAP, ...), sont remis en suspension dans l'eau lors des événements

hydroclimatiques. L'implication purement passive des sédiments dans l'accumulation de bactéries résistantes ou l'amplification dans cet environnement de l'abondance en ARG via le transfert de gènes est la question principale qui sera abordée dans ce projet. Les objectifs du projet PHARG s'inscrivent donc clairement dans les 2 questions à la recherche que nous avons sélectionnées.

Description des méthodes mises en œuvre

Sur la 1ère année du projet, 4 campagnes de prélèvement d'eau, de matière en suspension et de sédiments seront menées sur l'Orne. Les communautés microbiennes et leur fraction phagique seront purifiées par ultrafiltration et ultracentrifugation avant que les ADN soient extraits. Ensuite, leur contenu en 5 ARG (blaCTX-M, blaTEM, sul1, qnrS, vanA) et 2 plateformes génétiques d'accumulation d'ARG (intégrons de classe 1, plasmides IncP-1) sera quantifié par qPCR. Certains paramètres physico-chimiques des échantillons seront déterminés (teneur en métaux lourds (Zn, Pb ...), HAP, ...) puis les éventuelles corrélations entre les paramètres biologiques et physico-chimiques seront recherchées. Enfin, les 6 derniers mois du projet seront consacrés à la mise en évidence de transfert d'ARG grâce à l'emploi en microcosme d'un marqueur quantifiable par qPCR (fusion aadB-gfp). Cet ARG artificiel sera apporté dans un 1er microcosme dont les phages seront ensuite purifiés puis utilisés comme inoculum d'un 2nd microcosme. L'impact de polluants anthropogéniques sur le transfert du marqueur sera également étudié.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Université de Lorraine LCPME UMR7564 CNRS - Vandoeuvre-lès-Nancy
Responsable de l'équipe : M. Xavier Bellanger

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 49 982 € TTC

Résumé PhenoMenExpo - 2017_1_174

Responsable scientifique : Mme Véronique Gayraud

Organisme : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Physiologie

1. Titre

Projet complet

36 mois

Contribution à l'évaluation de l'exposition humaine au bisphénol S : approche physiologique et comparative

2. Questions à la recherche

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérogènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement).

ACHIM 3.5 - Perturbateurs endocriniens : Meilleure prise en compte des spécificités des perturbateurs endocriniens en termes de fenêtre d'exposition critique, d'effets trans/inter-générationnels.

ACHIM 11 - Etudes sur les substituants à des agents chimiques dangereux, dans une logique d'amélioration de la santé et la sécurité au travail.

3. Résumé

Objectif détaillé

(1) Prédire l'exposition humaine au bisphénol S (BPS) en termes de concentrations plasmatiques, ces dernières étant en relation avec les effets

(2) Evaluer l'influence des voies d'absorption du BPS sur l'exposition au bisphénol S

(3) Déterminer le caractère prédictif des concentrations urinaires en BPS conjugué vis-à-vis des concentrations plasmatiques actives de BPS

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

Notre projet propose de développer un modèle physiologique basé sur des données pharmacocinétiques obtenues chez l'animal et l'homme pour prédire l'exposition humaine au BPS pour deux voies d'exposition, orale et cutanée. L'originalité du projet réside dans la complémentarité des modèles (animal, homme) et des approches modélisatrices mises en œuvre par les partenaires. En effet, l'impossibilité d'administrer du BPS par voie intraveineuse chez l'homme et d'évaluer la biodisponibilité du BPS associée aux voies d'exposition humaine justifie le recours à une espèce animale pertinente pour l'homme. Le modèle physiologique construit à partir de ces données sera calibré pour l'homme afin de prédire le décours temporel des concentrations plasmatiques et urinaires en BPS et ses métabolites pour différents scénarios d'exposition au BPS. Ces données auront des implications majeures au travers l'évaluation (i) du caractère prédictif de l'exposition humaine au BPS des niveaux des concentrations urinaires en BPS conjugué et (ii) de la contribution des différentes voies d'absorption du BPS à l'exposition interne au BPS, en particulier pour la voie transcutanée qui constitue une source potentielle importante d'exposition humaine au BPS.

Argumentation du choix des questions

Suite aux restrictions réglementaires, le BPS a progressivement remplacé le bisphénol A (BPA) et sa présence peut être considérée aujourd'hui comme ubiquitaire dans notre environnement. En raison de leur potentiel perturbateur endocrinien comparable, le remplacement du BPA par le BPS pourrait s'ajouter à la liste des « substitutions regrettables », en particulier si les propriétés pharmacocinétiques (PK) du BPS favorisent sa biodisponibilité et augmentent sa persistance dans l'organisme, d'où la nécessité de mettre en œuvre des études PK chez l'homme. La détermination des paramètres PK du BPS chez l'humain adulte est également critique pour l'évaluation de l'exposition fœtale humaine au BPS. L'urgence du développement de

modèles prédictifs de l'exposition humaine adulte est en particulier révélée par les données préliminaires obtenues chez le fœtus ovin qui montrent que le BPS qui franchit la barrière placentaire s'accumule dans le compartiment fœtal.

Description des méthodes mises en œuvre

Etudes pharmacocinétiques du BPS chez l'animal (12 mois)

Des études PK du BPS seront mises en œuvre chez le rat au titre d'espèce modèle pour les études toxicologiques et le porc au titre d'espèce pertinente pour l'homme en termes d'absorption transcutanée, buccale et gastro-intestinale.

Le décours temporel des concentrations plasmatiques, urinaires et fécales de BPS et de ses métabolites sera d'abord évalué après une administration intraveineuse chez le rat et le porc. Cette approche comparative chez deux espèces permettra de déterminer si les paramètres PK peuvent être mis en relation avec le poids corporel de l'espèce et d'estimer la clairance du BPS chez l'homme via une relation allométrique. L'évaluation des fractions de la dose de BPS éliminée dans les urines et les fèces sous forme de BPS et de ses métabolites conjugués permettra d'identifier les mécanismes d'élimination du BPS.

Les explorations PK seront ensuite réalisées après administration de BPS par voie transcutanée et, à titre de comparaison, par voie orale chez le porcelet. Les administrations orales seront réalisées selon deux modalités, par voie alimentaire afin d'évaluer la biodisponibilité orale du BPS et par gavage orogastrique afin d'éviter l'absorption buccale du BPS et d'évaluer la contribution relative de l'absorption buccale et digestive à l'exposition au BPS. La disposition du BPS et de ses métabolites dans le plasma et les urines sera ensuite analysée à l'aide d'un modèle PK compartimental.

Etudes pharmacocinétiques du BPS chez l'homme (24 mois)

Les concentrations plasmatiques et urinaires du BPS et de ses principaux métabolites seront évaluées chez des volontaires sains de sexe féminin après une administration par voie transcutanée ou orale de BPS sous forme deutérée, à des doses 100 fois inférieures au NOAEL en exposition subchronique (EPA, 2014).

Les données plasmatiques et urinaires obtenues seront d'abord analysées à l'aide du modèle PK compartimental développé chez l'animal afin d'obtenir un jeu de paramètres PK humains mais également d'estimer la biodisponibilité du BPS associée aux voies transcutanée et alimentaire d'exposition chez l'homme. En s'appuyant sur ces données, un modèle physiologique sera ensuite développé afin de prédire l'exposition humaine au BPS en termes de dose interne et de concentrations plasmatiques. Ce modèle calibré pour l'homme sera validé sur la base de (1) la qualité des ajustements des profils temporels des concentrations plasmatiques et urinaires en BPS et ses métabolites obtenus suite à l'administration orale et transcutanée chez l'homme et (2) sur sa capacité à prédire des scénarios d'exposition. Cette étape de validation sera permise par l'obtention des données urinaires et plasmatiques d'exposition au BPS d'une population d'environ 800 femmes en AMP suivies dans le cadre du PHRC FIVPHENOL.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Physiologie

Responsable de l'équipe : Mme Véronique Gayraud

Equipe 2 : UMR181 INRA, ENVT - Toulouse

Responsable de l'équipe : Mme Marlene Lacroix

Equipe 3 : Université de Montréal – Montréal, Canada

Responsable de l'équipe : Mme Michèle Bouchard

Equipe 4 : CHU de Toulouse, Centre d'AMP

Responsable de l'équipe : M. Roger Leandri

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 973 € TTC

Résumé PROBIOGEN - 2017_1_158

Responsable scientifique : Mme Rachel Nadif

Organisme : Inserm UMR-S 1168, VIMA Vieillesse et maladies chroniques. Approches épidémiologique et de santé publique - Villejuif

1. Titre

Projet complet

30 mois

Exposition PROfessionnelle aux PROduits de nettoyage, marqueurs BIOlogiques et GENes dans l'asthme

2. Questions à la recherche

ACHIM 4 - Etudes des impacts des expositions à des risques chimiques en milieu de travail notamment les impacts des multi-expositions aux produits chimiques ou à des expositions cumulées à la fois à des produits chimiques et à d'autres types de nuisance (nuisances physiques, biologiques, stress...).

AIRR 2 - Etudes ou développement d'outils visant à identifier l'effet d'aérocontaminants du milieu de travail notamment les aérocontaminants ou agents chimiques allergisants du milieu de travail.

AIRR 3 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur).

3. Résumé

Objectif détaillé

Le projet vise à comprendre les mécanismes physiopathologiques par lesquels les produits de nettoyage et de désinfection affectent la santé respiratoire. Il s'appuie sur des approches d'épidémiologie biologique, intégrant des marqueurs biologiques liés aux stress oxydant/nitrosant, à l'inflammation, et à l'allergie, et des études d'interactions gène x environnement. Les objectifs spécifiques sont :

1) d'étudier les associations entre les expositions professionnelles à des agents de nettoyage et des phénotypes d'asthme basés sur des profils biologiques identifiés par des méthodes de classification (« biological clustering »)

2) de sélectionner un grand nombre de gènes par une approche « par pathway » et d'identifier ceux qui modulent les associations trouvées en (1).

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

L'asthme est une maladie hétérogène, inflammatoire qui touche 1 personne sur 20 dans le monde [Beasley et al Lancet 2015]. Des facteurs environnementaux et génétiques et leurs interactions sont impliqués dans l'apparition et l'expression de la maladie [Rava et al. COACI 2015]. Parmi les facteurs environnementaux, les expositions aux produits de nettoyage sont considérées comme un risque émergent dans l'asthme [Tarlo et Lemiere NEJM 2014], mais les mécanismes physiopathologiques par lesquels ils affectent la santé respiratoire sont encore mal connus. Les voies métaboliques liées aux stress oxydant/nitrosant, à l'inflammation et à l'allergie - connues pour être associées à l'asthme - sont suggérées.

Ce projet multidisciplinaire est doublement original : 1) il affine la caractérisation phénotypique de l'asthme à l'aide d'une approche de classification non supervisée, en intégrant des marqueurs biologiques situés sur le continuum entre environnement et asthme [Ghebre JACI 2015]; 2) il améliore la connaissance des mécanismes d'action des produits de nettoyage (qu'ils soient liés à l'allergie (produits sensibilisants) ou non (produits irritants)), en étudiant les interactions entre un grand nombre de gènes et l'exposition aux produits de nettoyage sur des phénotypes biologiques d'asthme [Dumas et al COACI 2016]. Cette connaissance est nécessaire afin d'identifier les produits qui pourraient expliquer une partie importante de l'asthme lié au travail, de conduire à une réduction de l'exposition et de la morbidité, et d'améliorer la prise en charge des patients.

Argumentation du choix des questions

Le projet intègre des marqueurs biologiques qui sont pertinents pour étudier les effets des expositions professionnelles aux produits de nettoyage et de désinfection dans l'asthme (AIR3). Il permettra de caractériser plus précisément l'impact de l'exposition aux produits de nettoyage sur l'asthme en considérant des phénotypes d'asthme basés sur des profils biologiques reflétant des mécanismes physiopathologiques

différents. Il permettra de mieux caractériser les effets respiratoires des multi-expositions aux produits de nettoyage et de désinfection, mélanges complexes de produits chimiques potentiellement sensibilisants et irritants fréquemment utilisés tant en milieu professionnel que domestique (AIR2, AGENTS CHIMIQUES-POLLUANTS EMERGENTS 4).

Description des méthodes mises en œuvre

Le projet est basé sur l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA, <https://egeanet.vjf.inserm.fr/>), étude cas témoins et familiale (n=2100 vus en 1991-5 revus 12 et 20 ans après) disposant d'une caractérisation détaillée des participants sur les plans clinique (respiratoire), environnemental, génétique et biologique (échantillons sanguins, condensat de l'air expiré [EBC]).

Expositions professionnelles aux produits de nettoyage déjà disponibles (contrat AFSSET 2009-2013;n=1475, 5116 emplois ou stages) : questionnaires, matrices emplois-expositions, et expertise.

Marqueurs biologiques déjà disponibles : stress oxydant/nitrosant : fraction exhalée de monoxyde d'azote, nitrite/nitrate et 8isoprostanes dans l'EBC, produits d'oxydation, 3 activités enzymatiques antioxydantes et nitrite/nitrate dans le sang; Inflammation : éosinophiles et neutrophiles, 12 cytokines et CC16, marqueur de dommage épithélial.

Marqueur biologique à doser : tyrosine nitrée (3NT) dans l'EBC (n=990, 9 mois).

Génotypage : > 600 000 polymorphismes génétiques (SNPs) répartis sur l'ensemble du génome [Mofatt et al. NEJM 2010]. Les gènes seront sélectionnés suivant l'approche dite « par pathway » que nous avons proposée [Rava et al. EH 2013] et déjà appliquée [Rava et al. EHP 2016].

Le projet porte sur 1000 adultes (45 % avec un asthme) avec des données cliniques, environnementales, génétiques et biologiques, toutes disponibles à l'exception du dosage de la 3NT.

Réalisation (Objectif 1) : doser la 3-NT (9 mois), construire les phénotypes biologiques d'asthme (approche de classification non supervisée, 5 mois) et étudier les associations avec les expositions professionnelles aux produits de nettoyage (4 mois) ; (Objectif 2) : sélectionner les gènes (3 mois) puis étudier les interactions entre les SNPs et les expositions professionnelles sur les clusters biologiques (9 mois).

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Inserm UMR-S 1168, VIMA Vieillesse et maladies chroniques. Approches épidémiologique et de santé publique - Villejuif

Responsable de l'équipe : Mme Rachel Nadif

Equipe 2 : Université du droit et de la santé - Lille 2 - EA4483 Faculté de Médecine

Responsable de l'équipe : M. Regis Matran

Equipe 3 : INSERM UMR-946 -Université Paris Diderot

Responsable de l'équipe : Mme Florence Demenais

Equipe 4 : Inserm, ADR Rhône-Alpes Auvergne Institut Albert Bonniot - Grenoble

Responsable de l'équipe : Mme Valérie Siroux

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 176 534 € TTC

Résumé PUFBIO - 2017_1_190

Responsable scientifique : Mme Christelle Monteil

Organisme : ABTE/Toxemac - Rouen

1. Titre

Projet complet

36 mois

Particules Fines et UltraFines issues de la combustion de carburants pétroliers et biocarburants de seconde génération : Etude comparative des caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques in vitro

2. Questions à la recherche

ACHIM 5 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique.

AIRR 1 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules présents dans l'air, notamment de lieux peu étudiés (commerces, bureaux, établissements de soins, moyens de transport).

AIRR 3 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur).

3. Résumé

Objectif détaillé

Les effets sur la santé des particules atmosphériques ont été largement décrits et il est aujourd'hui admis que l'exposition à des particules ayant un diamètre aérodynamique compris entre 2,5 et 10 µm peut être la cause d'effets sur la santé. L'attention se porte de plus en plus sur la fraction ultrafine qui, même si elle est associée à des masses négligeables au regard des autres particules ambiantes, présente une forte réactivité tissulaire et une importante représentativité numérique. La source principale de production des particules fines et ultrafines en milieu extérieur provient de procédés de combustion, principalement liés au trafic automobile. Les transports actuels dépendent à 98% du pétrole et les objectifs européens visent à atteindre une part importante d'énergie renouvelable avec des ambitions proposées à l'horizon 2030 de substitution d'1/4 de combustibles fossiles par des biocarburants dans les transports. Les biocarburants dits de seconde génération, qui n'entrent pas en concurrence avec les usages alimentaires, représenteront une part importante des carburants utilisés dans les transports de demain. La nature des émissions particulières potentiellement émises en fonction du carburant utilisé est à ce jour encore peu étudiée, en particulier en termes de conséquences sanitaires. De telles études se heurtent au fait que la fraction particulaire émise peut être caractérisée par une composition chimique complexe, variable en fonction des conditions de combustion et par une distribution en taille qu'il est difficile de maintenir lors d'exposition à des cellules. Cette variabilité souligne l'importance de réaliser des expositions expérimentales contrôlées et caractérisées au plan physico-chimique afin d'anticiper les effets sanitaires potentiellement induits en fonction du carburant d'origine.

Les objectifs du projet PUFBIO sont :

1. Evaluer, pour un même carburant, les caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques des particules produites en fonction des conditions de combustion utilisées (richesse globale de la flamme).

2. Comparer, pour une même condition de combustion contrôlée, les caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques des particules produites en fonction du carburant utilisé.

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

L'originalité de ce projet réside dans le fait qu'il associe de façon complémentaire et innovante différentes approches disciplinaires qui permettront de comparer la toxicité de suies produites à partir de carburants standards et de biocarburants de seconde génération pour lesquels aucune donnée n'existe quant à la réponse toxique éventuellement induite par les particules émises. Le contrôle et la caractérisation

des particules de combustion, associés à une exposition directe de cellules permettra d'obtenir des conditions représentatives d'exposition à des particules produites par le trafic automobile.

Argumentation du choix des questions

Ce projet sera associé à l'utilisation d'un modèle in vitro adapté à l'évaluation de particules fines et ultrafines caractérisées par la présence de mélanges de composés chimiques, qualitativement et quantitativement contrôlés (Agents chimiques et polluants émergents 5 ; Air 1). L'utilisation d'expositions répétées associées aux dosages de différents paramètres biologiques permettra de prédire des effets en vue de l'évaluation d'une exposition chronique à des particules représentatives du trafic automobile actuel et à venir (Air 1, 3).

Description des méthodes mises en œuvre

Phase 1 : Production et caractérisation physico-chimique de particules de combustion produites par le miniCAST (CORIA, COBRA). 4 mois

Production de particules de suie par le minicast, un générateur de suie adapté par le CORIA pour la combustion de carburants liquides. Identification des points de fonctionnements pour les différents carburants testés permettant de générer des particules fines dont les propriétés de taille (granulomètre SMPS), de concentration en nombre (CPC) et en masse (TEOM/PPS) seront mesurées directement en phase aérosol. La caractérisation chimique sera évaluée sur des échantillons déposés par filtration dans l'effluent gazeux, par approche ciblée avec un dosage des HAP oxygénés, nitrés ou non (CPG/SM/SM) et par approche plus novatrice par analyse directe des particules par spectrométrie de masse à très haute résolution couplée à un spectromètre à transformée de Fourier et à la mobilité par piégeage d'ions permettant d'avoir un profil moléculaire complet.

Phase 2 : Protocole d'exposition en phase aérosol de suies produites à partir d'un carburant standard, sur un point de fonctionnement identifié (CORIA, ABTE). 12 mois

Exposition en ligne de cellules alvéolaires humaines en culture primaire aux particules dans une chambre d'exposition directement reliée au générateur de particules. Cette approche permettra d'évaluer les particules natives directement formées, à l'interface air-liquide. La toxicité sera évaluée après des expositions aiguës et répétées, à différentes concentrations pour un point de fonctionnement caractérisé lors de la phase 1 et sélectionné en fonction des résultats des analyses physico-chimiques. Les mesures porteront sur des paramètres de cytotoxicité (cytométrie en flux et méthodes colorimétriques), de stress oxydant et de réponse inflammatoire par RT-qPCR.

Phase 3 : Etude comparative de la toxicité de particules de suies issues de la combustion de différents carburants (CORIA, ABTE). 20 mois

Détermination parmi la taille, la concentration ou la teneur en composés organiques des paramètres les plus impactant en terme de toxicité cellulaire (stress oxydant, inflammation, génotoxicité, toxicité mitochondriale) évaluée après des expositions répétées et aiguës. Les points de fonctionnements du générateur jugés d'intérêt en phase 1 seront utilisés. La significativité des résultats fera l'objet d'une analyse statistique (Logiciel SigmaPlot).

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : ABTE/Toxemac - Rouen

Responsable de l'équipe : Mme Christelle Monteil

Equipe 2 : INSA Rouen, Département d'enseignement : STPI, Laboratoire de recherche de rattachement UMR6614 CORIA, département Optique et Lasers.

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Yon

Equipe 3 : INSA de Rouen - Saint Etienne du Rouvray

Responsable de l'équipe : M. Stéphane Marcotte

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 618 € TTC

Résumé SPUTNIC - 2017_2 RF_017

Responsable scientifique : Mme Marloes Eeftens

Organisme : Swiss Tropical and Public Health Institute - Basel

1. Titre

Projet complet

36 mois

Exposition aux radiofréquences, capacités cognitives et qualité de vie : étude de panel chez des utilisateurs de téléphonie mobile

2. Questions à la recherche

RFES 2.2 - Études épidémiologiques⁸ sur les effets possibles des radiofréquences sur la santé.

RFES 4.1 - Recherche sur caractérisation de l'exposition réelle des populations aux émissions des équipements radioélectriques (lors des communications et des téléchargements par exemple) utilisés près du corps (tablettes, etc.) et relative au développement d'un nouvel indicateur d'exposition.

3. Résumé

Objectif détaillé

1 Validate the accuracy of smartphone applications to determine personal exposure of users to Radiofrequency Electromagnetic Fields (RF-EMF) from mobile technologies.

2 Assess exposure to RF-EMF from the use of personal devices using smartphone applications, and study how exposure depends on age, gender, etc.

3 Analyze the relationship between the radiation exposure from mobile phone use and two health endpoints: cognitive health and health-related quality of life.

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

The study uses the potential of smartphones as modern tools for research. Several applications (Apps) will allow us to collect exposure information and also repeatedly test participants' cognitive health and health-related quality of life. The sample size of 200 participants makes this panel study larger than most typical experimental research studies. The 7-day monitoring period is also longer than most human experiments on cognitive health and health-related quality of life. In addition to the obvious short term exposure - health relationships, the 7-day measurement will also give a reasonable idea about temporal variation, and the typical longer-term exposure.

Argumentation du choix des questions

Personal use of mobile communication technologies such as smartphones and tablets is by far the most important contributor to RF-EMF exposure; environmental sources contribute relatively little. Exposure is difficult to determine in because call duration, network type, emitted power and the position of the phone in relation to the body all affect exposure greatly.

Apps installed on personal devices are the only feasible and promising approach for exposure assessment of mobile communication signals for future epidemiology. They overcome many of the limitations of existing exposure assessment methods: time-demanding personal measurements using exposimeters, questionnaires affected by recall bias and operator data which lack information about power output, network type and WLAN use. In the future, the use of Apps for exposure assessment will allow us to effectively gather detailed information on the use of near-body sources from a large population.

We chose to look at cognitive health effects and health-related quality of life because a recent study found indications that high RF-EMF exposure is negatively associated with figural memory performance (Schöni 2015). Moreover, several studies rather consistently pointed to changes in the electroencephalogram, which could affect memory due to consolidation processes during sleep. We want to see if we can reproduce the stronger effect on figural memory, which is processed in the right brain hemisphere when looking at subjects using the mobile phone on the right side of the head, and whether the opposite is true for verbal memory (left brain hemisphere).

Description des méthodes mises en œuvre

200 Smartphone users (100 in Besançon, France and 100 in Basel, Switzerland) will be involved in an observational study using smartphone applications (apps) to: 1) assess exposure and 2) measure cognitive functions and health related quality of life. We aim to recruit approximately 50% males and 50% females, representing young (20-40) and medium-aged (41-65) adults equally.

Exposure to radiofrequency EMF will be measured during 7 days in two ways:

1 Mainly, by two different Apps which can be installed on any Android smartphone:

a XMobiSense: an application which collects information on patterns (duration, frequency) of mobile phone use, while also collecting data on the network type and operator used, laterality of use, use of headset and hands-free options, duration and type of WiFi connections, quantity of transmitted and received data, etc.

b Quanta Monitor: a publically available (in Play store) application which records the power density ($\mu\text{W}/\text{m}^2$) emitted by the phone in real time and estimates the Specific Absorption Rate (SAR in W/kg) of the mobile device by predicting the phone's position in relation to the body, relevant for estimating the specific dose to the brain.

In both cities, we will measure the association between downlink and uplink using a modified smartphone, to validate both Apps.

2 A short online questionnaire at the start and end of the 7-day measurement period will ask about typical user patterns of mobile phone and communication technologies.

The study participants will interact with a cognitive health-App which will be especially developed for the study, during the 7-day measurement period. This health App will assess verbal and spatial memory performance and health related quality of life.

1 The participants will be prompted to start memory tests, adapted for a smartphone, twice each day, during the afternoon and evening. Both verbal memory tests (verbal memory is located on the left side of the brain) and spatial memory tests (on the right side of the brain) will be selected.

2 A very short questionnaire is activated in the morning when the participants get up, and in the evening, when they go to bed. The morning questionnaire will include questions on quality of sleep and waking up during the night, whereas the night questionnaire will focus on different symptoms which are frequently mentioned in relation to exposure to RF-EMF, such as fatigue, dizziness, headache and concentration difficulty.

Schedule

Month 0-12: Study design, obtaining ethical approval, design, development and testing of smartphone applications

Month 12-24: Recruitment of participants and measurements, meanwhile starting data cleaning and preliminary analysis

Month 24-36: Finishing data analysis, reporting, dissemination

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : Swiss Tropical and Public Health Institute - Basel

Responsable de l'équipe : Mme Marloes Eeftens

Equipe 2 : CHU - Hôpital Saint-Jacques, Centre de méthodologie clinique - Besançon

Responsable de l'équipe : M. Frédéric Mauny

Equipe 3 : Hôpital universitaire Jean Minjoz CMRR, Neurologie - Besançon

Responsable de l'équipe : M. Gilles Chopard

Equipe 4 : Telecom ParisTech

Responsable de l'équipe : M. Joe Wiart

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 200 000 € TTC

Résumé TOXI-LED - 2017_1_023

Responsable scientifique : Mme Alicia Torriglia

Organisme : INSERM U 1138 - Paris

1. Titre

Etude de faisabilité

14 mois

Impacte rétinien des interactions toxiques entre les polluants des milieux publics et professionnels et la lumière bleue émise par les LED d'éclairage et. Etude de Faisabilité

2. Questions à la recherche

ACHIM 4 - Etudes des impacts des expositions à des risques chimiques en milieu de travail notamment les impacts des multi-expositions aux produits chimiques ou à des expositions cumulées à la fois à des produits chimiques et à d'autres types de nuisance (nuisances physiques, biologiques, stress...).

ACHIM 5 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique.

3. Résumé

Objectif détaillé

L'objectif de cette étude de faisabilité est de faire une première évaluation de l'influence des toxiques retrouvés couramment dans les habitations et les milieux professionnels pour la rétine neurale et pigmentaire suite à l'exposition à la lumière bleue émise par les diodes électroluminescentes (LED).

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

La façon dont les composés chimiques interagissent avec la lumière a été très étudiée au niveau de la peau en prenant en compte les radiations UV. Dans ce projet nous proposerons d'étudier leurs interactions au niveau de la rétine, en prenant en compte non pas les UV qui sont absorbés par la cornée mais la lumière bleue. En effet, les caractéristiques spectrales des LEDs avaient conduit l'ANSES à émettre un avis réservé quant à leur sécurité oculaire et à mettre en évidence une inadéquation des normes actuelles, peu adaptées à ce nouveau type d'éclairage. Nos précédents travaux nous ont permis de montrer une toxicité rétinienne des LEDs, aussi bien sur des rats albinos que pigmentés et nous ont conduit à établir des critères de toxicité plus adaptés. Actuellement nous analysons des LEDs de troisième génération en exposition chronique. Toutes ses études montrent une toxicité rétinienne accrue de ces dispositifs par rapport à d'autres formes d'éclairage tels que les lampes à incandescence ou les fluocompacts, toxicité due à leur richesse en lumière bleue. C'est cette partie de leur spectre lumineux qui induit, au niveau cellulaire, un fort stress oxydant. Or, un grand nombre de polluants chimiques de notre environnement causent, également, un stress oxydant ou sont directement neurotoxiques. Ceci pose la question des effets additifs ou synergiques de la lumière des LED et des polluants de l'habitat auxquels nous sommes exposés quotidiennement. Ce projet évalue cette interaction et présente l'originalité de prendre en considération, pour la première fois, les facteurs environnementaux dans l'établissement de la sensibilité rétinienne à cette lumière de forte énergie.

Argumentation du choix des questions

Il suffit de parcourir les publications de veille sanitaire de l'ANSES pour avoir un aperçu du nombre de produits toxiques ou potentiellement toxiques auxquels nous sommes exposés. Il est vraisemblable que le stress oxydant produit par ces polluants sur la rétine s'ajoute à celui généré par la lumière de haute énergie des LEDs surtout lorsque l'exposition est chronique, comme cela va être le cas avec l'utilisation croissante de ces lampes. En effet, les toxiques circulants peuvent être photosensibilisants. Cependant, le choix des molécules passibles de cette interaction est difficile à établir. En effet, il y a des pesticides, les polluants

organiques persistants, la pollution atmosphérique avec ses particules fines et des dérivés du pétrole tel que le Benzo-a-pyrène (par ses effets pro-inflammatoires, dans le contexte oculaire), des neurotoxiques (dont une partie de la population est très exposée, comme le white spirit et l'acétone), les composés tels que le bisphenol S, qui remplace le bisphenol A mais dont les propriétés ne semblent pas être très différentes. Il y a aussi des composés dont l'effet est plus subtil tel que les Triazines qui augmentent la production d'amyloïde beta (molécule neurotoxique produite dans le cerveau et la rétine impliquée dans la maladie Alzheimer et la dégénérescence maculaire liée à l'âge). Il y a aussi les nanoparticules, dont l'utilisation est de plus en plus courante et dont il vient d'être montré qu'elles ouvrent la barrière hémato-encéphalique, donc probablement aussi la barrière hémato-rétinienne, un effet qui peut aisément s'ajouter à celui de LEDs qui ont également cette propriété. Ce ne sont que quelques exemples.

Malgré une analyse poussée de la bibliographie, il est difficile d'identifier lesquels de ces polluants interagissent avec la lumière bleue in vivo et sont à même de produire des effets additifs ou synergiques avec elle. C'est la raison pour laquelle nous proposons un projet de faisabilité afin d'effectuer une première évaluation qui nous permettra de déterminer si la question est pertinente et si oui, d'énoncer quelles sont les interactions à approfondir lors d'un futur projet complet.

Description des méthodes mises en œuvre

Nous utiliserons notre modèle précédemment validé de rats wistar exposés à la lumière des LEDs à intensité modérée (500 lx) pendant 8h en utilisant des appareils construits et caractérisés par le CSTB lors des recherches précédentes. Lors de ce premier screening, les animaux témoins et des animaux préalablement traités avec différents polluants (benzo-a-pyrène, white spirit, acetone, bisphenol S, mélamine, chlorure cyanurique, atrazine, TiO₂, ZnO, SiO₂) seront examinés en prenant en considération le stress oxydant sur la rétine neurale et l'étanchéité de la barrière hémato-rétinienne externe. Les conditions présentant une interaction délétère seront analysées quantitativement pour vérifier l'effet qui sera étudié en profondeur lors du projet de recherche qui en découlera. Nous visons l'analyse de l'interaction avec la lumière d'un composé par mois, le reste du temps sera dédié à la rédaction des résultats.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : INSERM U 1138 - Paris

Responsable de l'équipe : Mme Alicia Torriglia

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 43 707 € TTC

Résumé TrEMIT - 2017_1_093

Responsable scientifique : M. Scott Mccairns

Organisme : INRA, Écologie et Santé des Écosystèmes (UMR 0985) - Rennes

1. Titre

Projet complet

30 mois

Effets Transgénérationnels de MIT dans les Écosystèmes Aquatiques

2. Questions à la recherche

ACHIM 8 - Prise en compte de problématiques émergentes comme les microplastiques (risques chimique et biologique). risques chimique et biologique induits pour l'homme et l'environnement, caractérisation de l'exposition).

3. Résumé

Objectif détaillé

To study transcriptional and epigenetic impacts of methylisothiazolinone (MIT) exposure in a model aquatic animal.

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

Other than one study on grass carp (1), the effects of MIT on gene expression in sentinel animals are unreported. Yet xenobiotic exposure and detoxification are both associated with pronounced transcriptional responses (2). One of the primary means by which xenobiotics can affect transcription is via the regulatory effects of physico-chemical alterations of the genome, with methylation of DNA amongst the best studied examples. The role of xenobiotics in this process may vary depending on the class of chemical, but generally lead to either hypermethylation or hypomethylation, either genome-wide or at specific loci, and with the resultant effects of under- and over-expression of transcription, respectively (3). For example, many pollutants (e.g. bisphenol A, methylmercury) interfere with normal methyl transfer/donation by S-adenosylmethionine, ultimately leading to excess mRNA production (5,6). It is, however, unknown if this is a universal response to methylated compounds; thus, studies into the effects of other compounds such as MIT are needed to better understand the transcriptional effects of pollutants. Beyond their immediate impact on gene expression, these effects may also pose risks to subsequent generations. Epigenetic markers such as DNA methylation and their effects on transcription can be transmitted to descendants over multiple generations, even those not directly exposed to the pollutant (3,7). Several classes of environmental chemicals have been shown to modify epigenetic marks. Indeed, given the broad range of extrinsic stressors that can thus imprint the genome, epigenetic "footprints" represent a promising area of research for biomarker discovery (7,10).

1) Hu et al. (2014) Environ. Toxicol. Pharmacol. 37:529-535

2) Misra et al. (2011) Genes Dev. 25:1796-1806

3) Head (2014) Integr. Comp. Biol. 54:77-86

4) Gilbert et al. (2016) Toxicol. Lett. 260:1-7

5) Desaulniers et al. (2009) Int. J. Toxicol. 28:294-307

6) Feil et al. (2012) Nat. Rev. Genet. 13:97-109

7) Mirbahai et al. (2014) Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 764:10-17

8) Baccarelli et al. (2009) Curr. Opin. Pediatr. 21:243-251

9) Collotta et al. (2013) Toxicology 307:35-41

10) Thomson et al. (2014) Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 764:3-9

Argumentation du choix des questions

Xenobiotics continue to threaten the ecological integrity of freshwater ecosystems, but given the lack of standardized monitoring and testing, it is unknown to what extent emerging contaminants may be contributing to this problem (1). One such contaminant is the synthetic biocide MIT, a substance found in a broad range of domestic products and industrial uses (2,3). Currently under scrutiny due to its link to contact

dermatitis (4), the potential impacts of MIT released to the environment have received far less attention. Early work suggests only a 9 day half-life in the aquatic environment (5), but given its high degree of toxicity to freshwater organisms (6), and recent evidence that even short-term exposure can produce significant transcriptional changes and trace accumulation in liver (7), the potential impacts of MIT on aquatic ecosystems may be under-appreciated.

- 1) Geissen et al. (2015) Int. Soil Water Res. 3:57-65
- 2) Amat et al. (2015) Environ. Eng. Sci. 32:479-485
- 3) Rotsidou et al. (2015) Int. J. Environ. Res. Public Health 12:1351-1367
- 4) Latheef et al. (2015) Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 15:461-466
- 5) Jacobson et al. (2000) Chim. Oggi 18:105-108
- 6) Bays et al. (2014) EPA-HQ-OPP-2013-0605
- 7) Hu et al. (2014) Environ. Toxicol. Pharmacol. 37:529-535

Description des méthodes mises en œuvre

Daphnia pulex, a keystone species in freshwater systems (1), is an ideal model. They are easily cultured as clonal lines, thereby permitting the study of genotype-specific responses over a range of treatments. *Daphnia* exhibit transcriptional responses to xenobiotics that can persist post-exposure (2). Likewise, they have shown evidence of DNA methylation in response to xenobiotic stress, although the transmission across generations remains to be validated (3). Nevertheless, effects of other environmental stressors have been transmitted via epigenetic means (4). Perhaps the most desirable trait unique to the *Daphnia* model is its production of resting eggs. These may lie dormant in benthic sediments for centuries, yet can be resuscitated (5). By resurrecting ancient lines, one can unambiguously study the epigenetic signature of a given treatment in the absence of confounding markers transmitted from past stressors. I will establish clonal lines using eggs collected from sediment layers pre-dating chemical pollutants. These will be contrasted with contemporary lines collected from the same waterbody. Neonates will be exposed to low and high dose concentrations of MIT, as well as negative and positive controls. The transcriptome-wide response to treatments will be screened by RNA-Seq, contrasting pre- and post-exposure clones to identify genes sensitive to MIT. These clones will also be screened via reduced representation bisulfite sequencing (RRSB) to ascertain genome-wide changes in methylation. Post-exposure clones will also be transferred to control/clean water and left to reproduce; the third parthenogenetic generation will be selected for RRSB to test for transgenerational effects. A list of candidate genes compiled from results of RNA-Seq and RRSB will be further screened for dose-, time- and generation-dependent effects of MIT exposure.

- 1) Miner et al. (2012) Proc. R. Soc. B-Biol. Sci. 279:1873-1882
- 2) Jansen et al. (2013) Ecotoxicology 22:900-914
- 3) Vandegehuchte et al. (2009) Environ. Int. 35:700-706
- 4) Andrewartha et al. (2012) Physiol. Biochem. Zool. 85:625-634
- 5) Frisch et al. (2014) Ecol. Lett. 17:360-368

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : INRA, Écologie et Santé des Écosystèmes (UMR 0985) - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Scott Mc Cairns

Equipe 2 : Inra - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Didier Azam

Equipe 3 : University of Seoul, School of Environmental Engineering – Seoul, Korea

Responsable de l'équipe : Mme Jinhee Choi

Equipe 4 : Inra, GeT-PlaGe, US1426 - Toulouse

Responsable de l'équipe : M. Olivier Bouchez

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 185 879 € TTC

Résumé Wi-DEVIN - 2017_2 RF_022

Responsable scientifique : M. Serge Bories

Organisme : CEA - Grenoble

1. Titre

Etude de faisabilité

12 mois

Mesure de l'exposition au Wifi grâce à DEVIN

2. Questions à la recherche

RFES 4.1 - Recherche sur caractérisation de l'exposition réelle des populations aux émissions des équipements radioélectriques (lors des communications et des téléchargements par exemple) utilisés près du corps (tablettes, etc.) et relative au développement d'un nouvel indicateur d'exposition.

3. Résumé

Objectif détaillé

Les objectifs de cette étude de faisabilité sont :

- 1- d'étendre les fonctionnalités de mesure de l'exposimètre Devin (EST-2014/2 RF-026) à la bande WIFI 2.4 GHz et si possible à celle de la bande 5 GHz
- 2- de fabriquer 1 prototype du système Wi-Devin
- 3 - de tester les enregistrements du WIFI par le système Wi-Devin par rapport à un dosimètre dans des conditions d'usage épidémiologique sur quelques personnes (n~3)
- 4- D'évaluer le coût de la fabrication d'une série (quantité 50) de Wi-Devin (monté sur un smartphone ou sur une tablette).

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

Le système Devin, issu de la recherche ANSES, n'a pas encore été utilisé à grande échelle dans une étude épidémiologique, mais son utilité serait considérablement améliorée s'il intégrait la mesure de l'exposition aux bandes WIFI. Le standard Wifi n'avait pas été adressé dans DEVIN car sa couche physique est fortement différente (utilisation du spectre RF et contrôle de puissance transmise) de celle des standards type Telecom cellulaire. Or il s'avère que l'utilisation du Wifi est massivement utilisée par la population.

Le système Devin, développé expérimentalement grâce au PNREST de l'ANSES, mesure les puissances et fréquences (MHz) des émissions en voie montante (émissions du mobile vers la station de base) dans les bandes 900, 1800 et 2600 MHz. Le corps du Devin est collé au mobile dont il épouse la forme. Il est complété par 3 badges électroniques (poitrine et 2 poches), qui catégorisent la position du téléphone par rapport au corps. Xmobisense, une application embarquée sur le mobile, enregistre les protocoles de communication (2G, 3G), les niveaux de réception de la voie descendante (émissions de la station de base vers le mobile), des informations d'usage (latéralité, kits mains libres).

Cet outil, qui n'est pas un dosimètre, est destiné à la recherche épidémiologique.

Il serait très utile que le système Devin mesure aussi le trafic sur les bandes WIFI (2.4 GHz et 5.0 GHz).

En effet, le volume du trafic WIFI passant par le mobile n'est pas connu par les opérateurs de téléphonie mobile, et les expositions en résultants ne peuvent donc pas être connues autrement que par des mesures.

Cependant, la technique pour ajouter la mesure du WIFI est différente de celle des bandes de téléphonie mobile, car les mêmes fréquences sont utilisées en voie montante et en voie descendante. De même sur le terminal le module Wifi (transmetteur et antenne) n'est pas localisé au même endroit que celui des antennes pour le cellulaire. Ceci implique pour la sonde de mesure DEVIN de doubler la partie qui couple une portion du signal RF sur le terminal.

La téléphonie mobile engendre des expositions aux ondes RF provenant de sources proches du corps, principalement liées à l'usage d'objets mobiles par les sujets eux-mêmes, et des expositions provenant de sources plus lointaines (antennes-relais et autres mobiles). L'impact du WIFI n'a pas encore été complètement décrit en France. Une étude suisse récente a estimé que 70% à 93% des expositions totales provenaient du téléphone mobile en 2012-13 (Roser et al, 2015, Lauer et al, 2013), sur base de modélisations et d'exposimétrie (N= 95). Dans l'étude de Viel et collègues (2009) conduite avec des exposimètres, le WIFI était la deuxième source d'exposition moyenne en France. Verlook et collègues (2014) ont noté la contribution dominante du WIFI, aux cotés du GSM et de la FM en intérieur en Belgique.

Cosmos est une cohorte d'utilisateurs de téléphones mobile qui étudie les effets éventuels de la téléphonie mobile, et d'autres nouvelles technologies sur la santé. Ce projet pourra servir aux estimations des expositions dans les études épidémiologiques.

Argumentation du choix des questions

Notre projet répond à la question de recherche caractérisation des expositions, point 1 : « caractérisation de l'exposition réelle des populations aux émissions des équipements radioélectriques (lors des communications et des téléchargements par exemple) utilisés près du corps (tablettes, etc.) et relative au développement d'un nouvel indicateur d'exposition » par le développement d'outils très récents utiles pour l'épidémiologie.

Description des méthodes mises en œuvre

- 1 : Adapter le système Devin aux besoins de l'étude d'exposition française (ajout de la bande WIFI 2.4 GHz, et si possible 5 GHz)
 - 2: Calibrer le système Wi-Devin
 - 3: Tester le Wi-Devin par rapport à un dosimètre classique
- L'objectif est de démontrer la faisabilité via un démonstrateur disponible au bout de 6 mois.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : CEA - Grenoble

Responsable de l'équipe : M. Serge Bories

Equipe 2 : Telecom ParisTech - Paris

Responsable de l'équipe : M. Joe Wiart

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 49 820 € TTC

Résumé ZIP - 2017_1_009

Responsable scientifique : M. Philippe Quénel

Organisme : EHESP LERES - Rennes

1. Titre

Projet complet

36 mois

Impact de la co- exposition aux pesticides et au virus Zika au cours de la grossesse sur le développement neurologique de l'enfant

2. Questions à la recherche

PHYTO 1.2 - Améliorer la connaissance et la prévision des expositions : Identifier les populations vulnérables et/ou à risque élevé d'exposition et les déterminants de leur niveau d'exposition.

PHYTO 2.1 - Améliorer la connaissance des impacts sur l'environnement en lien avec la santé : Caractériser le lien entre l'exposition et l'impact des produits phytopharmaceutiques sur la santé humaine, identifier les incertitudes en vue de les quantifier et de les prendre en compte, et proposer des recherches sur les techniques et les pratiques permettant de réduire cet impact.

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement).

3. Résumé

Objectif détaillé

Evaluer l'interaction (ou effet conjoint) entre l'exposition à des pesticides neurotoxiques et au virus Zika au cours de la grossesse dans la survenue d'anomalies du développement du système nerveux central du jeune enfant.

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

L'étude des conséquences sanitaires des co-expositions à des agents chimiques et biologiques, en particulier lorsque ces agents partagent des modes d'action ou constituent des dangers de nature similaire, constitue un domaine de recherche très peu étudié. La zone intertropicale se caractérise par des conditions climatiques favorisant la prolifération d'insectes vecteurs d'agents pathogènes à l'origine d'épidémies, et d'insectes nuisibles aux activités économiques à l'origine d'un usage intensif d'insecticides. Les Antilles françaises sont ainsi régulièrement touchées par des épidémies d'arboviroses et sont concernées par un usage intensif, passé et actuel, de pesticides. Du fait du changement climatique, l'extension de telles épidémies est à craindre dans les zones tempérées comme en témoigne la flambée de chikungunya survenue dans le Nord de l'Italie en 2007, régions où la pollution chimique est aussi largement présente.

Argumentation du choix des questions

L'épidémie de Zika, arbovirose à tropisme neurologique, qui vient de sévir en Guadeloupe, constitue une opportunité unique pour étudier l'interaction entre l'exposition à cet agent biologique et l'exposition à des pesticides neurotoxiques. L'épidémie y a duré 22 semaines (28 000 cas cliniquement évocateurs dont 589 cas biologiquement confirmés par RT-PCR chez des femmes enceintes). Parmi les pesticides largement utilisés dans ce département figurent les organophosphorés et carbamates, les pyréthriinoïdes ainsi que le chlordécone.

Description des méthodes mises en œuvre

L'étude ZIP actuellement menée en Guadeloupe est une étude ancillaire des 2 cohortes « Conséquences de l'infection à virus Zika au cours de la grossesse, ZIKA-DFA-FE » et « Conséquences néonatales et pédiatriques de l'infection à virus Zika au cours de la grossesse, ZIKA-DFA-BB » dont le promoteur est l'Inserm.

Un prélèvement de sang maternel est effectué lors de l'accouchement afin de mesurer la concentration en pesticides persistants (chlordécone et p,p'-DDE) et en polychlorobiphényles (PCB) par GC/MS/MS, et en métaux lourds et oligoéléments par ICP/MS/MS. Un prélèvement de cheveux de la mère est effectué en suites de couches pour mesurer par UHPLC/MS/MS ou HRMS les pesticides non persistants (molécules mères et/ou métabolites) : malathion, dialkylphosphates (DAP), perméthrine, deltaméthrine, 3PBA, 4F3PBA, propoxur. Ces prélèvements sont complétés par un questionnaire relatif aux expositions aux pesticides pendant la grossesse. Débutée mi-octobre 2016, 76 femmes de la cohorte ZIKA-DFA-FE accouchant au CHU de la Guadeloupe ont été incluses à la date du 21/11 et ont fait l'objet de ces prélèvements (taux d'acceptation pour le prélèvement de cheveux = 76%) et questionnaires. En sus de mesures échographiques in utero, anthropométriques à la naissance et des examens cliniques concernant le suivi des enfants dans le cadre de la cohorte ZIKA-DFA-BB (à 2, 4, 9, 18 et 24 mois), le développement neuropsychologique (psychomoteur, sensoriel, comportemental) sera évalué spécifiquement à l'âge de 18 mois par des questionnaires validés administrés à la mère.

Les associations entre mesures échographiques, paramètres anthropométriques à la naissance, scores du développement neuropsychologique de l'enfant et indicateurs d'exposition aux pesticides seront modélisées par régression multiple (spline models). Les relations dose-réponse, ajustées sur tous les facteurs de confusion potentiels potentiels (y compris l'exposition aux métaux lourds), seront étudiées séparément chez les enfants nés de mères infectées par Zika (confirmation par sérologie) pendant la grossesse et chez les enfants de mères non infectées, de façon à pouvoir mettre en évidence une possible interaction entre ces deux expositions neurotoxiques. Sur la base d'un effectif de 500 inclusions, d'un risque alpha de 5 %, d'une prévalence d'un évènement de santé binaire de 30 % et d'un OR attendu de 2, la puissance associée est estimée à 88%.

4. Membres participants au projet

Equipe 1 : EHESP LERES - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Philippe Quénel

Equipe 2 : Inserm U1085 - Rennes

Responsable de l'équipe : M. Luc Multigner

Equipe 3 : CHU de Pointe à Pitre, Service des maladies infectieuses et tropicales

Responsable de l'équipe : M. Bruno Hoen

5. Budget

Subvention demandée (€ TTC) : 199 628 € TTC