

**anses**  
alimentation, environnement, travail



**les  
rencontres  
scientifiques  
de l'Anses**

# **Exposition aux contaminants de l'environnement**

Dossier du participant  
Maison internationale, Paris 14<sup>e</sup>



Lundi 6 décembre 2010



# Sommaire

<b>Editorial</b> .....	<b>4</b>
<b>L'Anses, nouvel acteur de la sécurité sanitaire</b> .....	<b>5</b>
<b>Les chiffres clés de l'Anses</b> .....	<b>6</b>
<b>Biographies et résumés des interventions</b> .....	<b>7</b>
<b>Session 1</b> <b>Expositions par l'eau</b> .....	<b>8</b>
<b>Conférence invité</b> .....	<b>16</b>
<b>Session 2</b> <b>Expositions par l'air</b> .....	<b>17</b>
<b>Session 3</b> <b>Expositions aux pesticides et biocides</b> .....	<b>25</b>
<b>Posters</b> .....	<b>33</b>
<b>Annexe</b> .....	<b>63</b>

# Editorial

Ces rencontres scientifiques sont les premières organisées par l'Anses, la nouvelle agence nationale de sécurité sanitaire, chargée de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Nous sommes heureux de poursuivre ce rendez-vous bi-annuel autour des programmes de recherche en santé environnement et santé travail soutenus par l'Agence.

Issue de la fusion de l'Afssa et de l'Afsset, l'Anses a pour principale mission d'assurer la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation en mettant en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste. L'appel à projets environnement santé travail est un outil clé de l'Anses pour mener à bien ses missions. L'importance de préserver ce dispositif original d'appel à projets de recherche ciblé sur les besoins d'évaluation des risques a été unanimement soulignée lors de la fusion.

Les rencontres scientifiques constituent un moment privilégié pour valoriser les travaux menés dans le cadre des projets de recherche que nous finançons et pour faire ressortir l'articulation entre le travail d'expertise collective mené par l'agence et les travaux de recherche. Ces rencontres se veulent aussi un lieu d'échange et de discussion entre les membres des communautés de recherche en santé environnement et santé travail, et les autres parties prenantes de la gestion et de l'évaluation des risques sanitaires. La participation grandissante à ces rendez-vous nous conforte dans cette voie. Le programme est conçu pour laisser une large place au dialogue.

Cette journée du 6 décembre 2010 est consacrée au thème de l'exposition aux contaminants de l'environnement. L'estimation des niveaux d'exposition est une étape critique dans l'évaluation des risques sanitaires. Elle est indispensable pour l'élaboration de recommandations adaptées de gestion du risque.

Le programme de la journée s'articule autour de 3 grands types d'exposition : par l'air, par l'eau et l'exposition de l'homme aux pesticides et aux biocides. Ces sessions seront l'occasion de mettre en avant la complémentarité des équipes rassemblées à l'occasion de la création de l'Anses : ainsi le domaine de l'eau intégrera aussi bien l'exposition par les eaux de baignades (champ de compétence de l'ex-Afsset) que par les eaux de boisson (relevant de l'ex-Afssa). Dans le domaine des pesticides et des biocides, réunis désormais dans une même « direction des produits réglementés » de l'Agence, seront présentées les modalités d'estimation de l'exposition dans le processus d'homologation de ces produits.

L'intervention de M. Guillemin, professeur à l'université de Lausanne, nous apportera un point de vue extérieur sur les défis scientifiques liés à l'évaluation de l'exposition aux contaminants de l'environnement.

Bonne journée à tous,

**Marc Mortureux**  
Directeur général de l'Anses

Pour rappel, depuis 2002, ce sont plus de 270 projets qui ont été soutenus dans ce cadre pour un montant global de 26 millions d'euros. En 2010, de nouveaux co-financeurs (Ademe depuis 2009, INCa et le plan Ecophyto en 2010) se sont joints à l'agence pour ce soutien incitatif à la recherche. Quarante cinq projets ont ainsi été sélectionnés. Vingt six seront financés par l'Anses. L'évaluation du Programme national de recherche en environnement santé travail prévue en 2011 nous permettra de faire le bilan de ces travaux et de réfléchir à son élargissement au nouveau cadre de l'Agence.

# L'Anses, nouvel acteur de la sécurité sanitaire



L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été créée le 1<sup>er</sup> juillet 2010 par la fusion de deux agences sanitaires françaises : l'Afssa – Agence française de sécurité sanitaire des aliments – et l'Afsset – Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. En reprenant leurs missions respectives, l'Anses offre une lecture transversale des questions sanitaires et appréhende ainsi, de manière globale, les expositions auxquelles l'Homme peut être soumis, à travers ses modes de vie et de consommation ou les caractéristiques de son environnement, y compris professionnel.

## Préserver la santé humaine, animale et végétale

En santé humaine, l'Anses intervient dans trois champs : l'alimentation, l'environnement et le travail. Elle a également pour objectif d'évaluer les risques pesant sur la santé animale et végétale. Elle formule, sur la base de ses rapports scientifiques, des avis et recommandations aux pouvoirs publics.

## Garantir la sécurité et la qualité des aliments

L'Agence évalue les risques sanitaires et nutritionnels sur l'ensemble de la filière agroalimentaire. Elle évalue les propriétés nutritionnelles des substances entrant dans l'alimentation humaine et animale, ainsi que les bénéfices liés. Elle assure le suivi des comportements alimentaires et leurs évolutions, et identifie les populations les plus exposées. Enfin, elle évalue la qualité sanitaire des eaux destinées à la consommation.

## Évaluer les risques sanitaires liés à l'environnement

Santé et environnement sont deux domaines étroitement liés. L'Anses évalue les impacts de l'environnement sur la santé humaine pour mieux identifier les risques sanitaires liés aux pollutions des milieux de vie (air, eaux, sol). Elle intervient notamment sur plusieurs thématiques : cancer et environnement, exposition aux agents biologiques, chimiques et physiques, réglementation de l'usage des substances chimiques dangereuses...

## Évaluer les risques sanitaires en milieu professionnel

Aujourd'hui, les préoccupations grandissent vis-à-vis des expositions aux maladies professionnelles et aux risques différés liés aux substances chimiques, comme celles présentes dans les nanomatériaux ou l'amiante. L'Anses étudie les mécanismes d'exposition en milieu de travail et les risques sanitaires propres à différentes professions grâce à des méthodes d'évaluation et des outils innovants. Au sein du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), l'Anses contribue activement au développement des connaissances des dangers et des expositions en milieu professionnel, ainsi qu'à la définition de stratégies de vigilance.

# Les chiffres clés de l'Anses

- **1 350** agents
- **800** experts extérieurs mobilisés dans les collectifs d'experts
- **Plus de 8 000** avis émis depuis 1999
- **140** millions d'euros de budget annuel
- **79** mandats de laboratoire nationaux, européens et internationaux
- **250** publications scientifiques par an
- **Plus de 100** doctorants et post-docs
- **11** laboratoires sur 10 implantations géographiques
- Près de **2 000** dossiers industriels instruits par an d'évaluation de substances et préparations chimiques avant homologation dans le cadre de réglementations européennes (pesticides, matières fertilisantes, biocides, produits chimiques soumis à Reach)
- **Plus d'une centaine** d'évaluations de médicaments vétérinaires par an en vue d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

## Les laboratoires de l'Anses

Boulogne-sur-mer (produits de la pêche), Dozulé (pathologie équine), Fougères (médicaments vétérinaires et désinfectants), Lyon (hygiène des viandes, pathologie bovine, résistance aux produits phytosanitaires), Nancy (hydrologie), Nancy (Rage et faune sauvage), Maisons-Alfort (santé animale), Maisons-Alfort (sécurité des aliments), Ploufragan-Plouzané (filières aviaire, porcine et piscicole), Niort (pathologie caprine), Sophia-Antipolis (pathologie des ruminants et filière apicole).



# **Biographies et résumés des interventions**

# Session 1

# Expositions par l'eau

## Modérateurs

### Olivier THOMAS

Comité scientifique du programme de recherche (CSPR)

#### Fonction

Professeur, directeur du Laboratoire d'études et de recherche en environnement et santé (LERES), École des hautes études en santé publique (EHESP)

#### Formation initiale

Doctorat de chimie de l'environnement, thèse d'état en sciences physiques

#### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

Olivier Thomas a été notamment professeur et directeur de laboratoire, à l'université de Provence de 1991 à 1996, à l'École des Mines d'Alès de 1996 à 2003, et à l'université de Sherbrooke (Québec) de 2003 à 2007. Depuis septembre 2007, il est professeur à l'École des hautes études en santé publique (EHESP) et directeur du LERES. Il est également directeur du réseau doctoral en santé publique depuis juin 2009. Il est membre de différents conseils scientifiques, évaluateur et coordonnateur de projets nationaux et internationaux et l'auteur de nombreux travaux scientifiques dans le champ santé environnement.

### Alfred BERNARD

Conseil scientifique de l'Anses

#### Fonction

Professeur UCL et Directeur de recherches au Fonds national de la recherche scientifique (FNRS)

#### Formation initiale

Bio-ingénieur, licencié en sciences médicales, docteur en sciences et agrégé de faculté

#### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

Les travaux de recherches d'Alfred BERNARD ont porté sur la néphrotoxicité des métaux lourds (cadmium, plomb et mercure), les risques d'exposition de la population générale aux dioxines et PCBs, le développement de nouveaux biomarqueurs de toxicité (ex : protéine de la cellule de Clara), la toxicité respiratoire de l'ozone et des microparticules et plus récemment sur les risques respiratoires et systémiques des produits de chloration en piscine (travaux à l'origine de l'hypothèse du chlore pour expliquer l'épidémie d'asthme et d'allergies respiratoires infantile). Ces études sont menées sur des patients ou des populations exposées dans l'environnement ou dans l'industrie.



## L'exposition aux sous-produits de désinfection en piscine : perspectives pour une intégration de modèles d'occurrence environnementale à des modèles toxicocinétiques

**Robert TARDIF**<sup>1</sup>, Cyril CATTO<sup>1</sup>, Manuel RODRIGUEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal ; <sup>2</sup>École supérieure d'Aménagement du territoire et développement régional Université Laval - Québec

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Professeur titulaire, Département de santé environnementale et santé au travail, Faculté de médecine, Université de Montréal

#### **Formation initiale**

Biochimiste, MSc (Pharmacologie), PhD (Santé communautaire-toxicologie de l'environnement)

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Robert TARDIF est professeur titulaire au département de santé environnementale et de santé travail à l'Université de Montréal et, directeur du Diplôme d'études supérieures spécialisées (D.E.S.S.) en toxicologie et analyse du risque. Responsable du Laboratoire d'inhalation de l'Université de Montréal, il dirige le Regroupement thématique « Mesure et modélisation de l'exposition » du Réseau de recherche en santé environnementale (RRSE) du Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ). Il a été membre du CES-Chimie (Afsset) de 2007 à 2010. Il participe actuellement aux travaux de groupes de travail de l'Anses (Évaluation des risques à l'éthanol et Évaluation des demandes d'autorisation des produits et procédés de traitement des eaux de piscines), ainsi que du groupe « Eau et maladie hydriques » de l'Institut national de santé publique (Québec). Ses activités de recherche sont centrées sur la modélisation toxicocinétique, la toxicologie de l'inhalation et des contaminants de l'eau potable, en rapport avec la surveillance biologique de l'exposition aux contaminants industriels et environnementaux.

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

Les piscines sont des milieux réunissant des conditions propices à une exposition importante aux sous-produits de chloration de l'eau (SPC), contaminants chimiques issus de la réaction entre certains composés (i.e., matière organique ou azotée) et le chlore. Les préoccupations soulevées à divers égards sur le plan sanitaire (ex: irritation, cancérogénicité, réprotoxicité) par ces composés se heurtent à la difficulté d'appréhender correctement cette exposition. Nos travaux visent à développer une approche originale d'estimation de l'exposition basée sur l'intégration de données d'occurrence environnementales à des modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP).

**Méthode**

Les travaux s'articulent autour de deux volets abordant tour à tour l'aspect environnemental (exposition externe) et l'aspect biologique (exposition interne) de la problématique. Le volet environnemental a constitué l'axe de travail prioritaire, avec la mise en œuvre de campagnes d'échantillonnages (eau, air) intensives dans le cadre de l'étude des cas de deux piscines de la ville de Québec. L'enjeu était de cerner l'ampleur des variations des niveaux de contamination en SPC et d'envisager leur prise en compte adéquate dans le processus d'estimation de l'exposition. Le volet biologique s'est nourri exclusivement d'informations extraites de la littérature. Il a essentiellement été consacré à étudier, à partir du cas chloroforme (TCM) la qualité et l'efficacité prédictive des modèles TCBP pour estimer l'exposition des individus en piscine. Il s'agissait d'identifier les ajustements nécessaires aux dits modèles dans cette optique.

**Résultats**

Le volet environnemental a permis de documenter l'occurrence des divers SPC dans l'eau du bassin (acides haloacétiques -AHA-, trihalométhanes -THM-, chloramines -CAM-) et l'air des différentes pièces des sites visités (THM, CAM). Au regard des variations spatiales (intra- et inter-piscines) et temporelles (intra- et inter-journalières) qu'elle a mises en évidence, elle pose la difficulté d'estimer, en l'état, les niveaux environnementaux autrement que par un échantillonnage minimal *in situ* de l'eau et de l'air. Le volet biologique a confirmé l'intérêt de cet outil pour estimer l'exposition des individus, notamment au regard des autres outils existant. L'optimisation de son emploi passe toutefois par des investigations complémentaires sur des points problématiques encore non résolus, à savoir les modalités de modélisation de la voie percutanée (dont la contribution à l'absorption semble dans certains cas s'avérer significativement élevée) ou encore la prise en compte des efforts physiques lors d'une pratique de natation (et de leurs implications physiologiques).

**Conclusion**

Les études réalisées dans le cadre de ce projet ont permis d'engranger d'importantes données, particulièrement au regard de l'occurrence environnementale des SPC en piscine, en vue d'améliorer l'approche préconisée d'estimation de l'exposition à ces contaminants. Si elles n'ont pas permis de résoudre toutes les difficultés rencontrées dans le développement de cette approche, elles fournissent toutefois une base d'information riche qui peut se prêter à de nombreuses investigations complémentaires et ont d'ores et déjà ouvert des voies vers d'autres pistes de recherche.

## **Influence de la déchloration UV des eaux de piscines sur les concentrations en sous-produits de chloration**

Nicolas CIMETIERE, **Joseph DE LAAT**

Laboratoire de chimie et microbiologie de l'eau (UMR CNRS 6008), Université de Poitiers - Poitiers

### **BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT**

**Fonction**

Professeur de l'Université de Poitiers, Directeur de la formation ingénieur «Eau et Génie Civil» de l'École nationale supérieure d'ingénieurs de Poitiers

**Formation initiale**

Docteur es-sciences physiques de l'Université de Poitiers



### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Joseph DE LAAT étudie les mécanismes et les cinétiques d'oxydation de composés organiques et inorganiques en milieu aqueux par les oxydants classiquement utilisés dans le domaine du traitement des eaux (chlore, ozone, dioxyde de chlore, monochloramine) et par les procédés avancés d'oxydation (dont les procédés photochimiques) conduisant à la génération de radicaux hydroxyle. Ses travaux ont pour but de mieux connaître la nature des sous-produits formés lors de la désinfection des eaux par le chlore, l'irradiation UV. Il a dirigé une trentaine de thèses de doctorat et est l'auteur de 80 publications.

## **RÉSUMÉ**

### **Introduction**

La désinfection des eaux de piscines publiques est généralement assurée par une chloration, avec le maintien d'une concentration résiduelle en chlore libre actif comprise entre 0,4 et 1,4 mg/l. Parallèlement à son action désinfectante, le chlore réagit avec la pollution apportée par les baigneurs pour former de nombreux sous-produits de chloration (SPC) indésirables comme les chloramines (chlore combiné) et les composés organohalogénés (dont les trihalométhanes, THM). La réglementation française impose une concentration maximale en chlore combiné de 0,6 mg/l dans l'eau des bassins qui est parfois difficile à respecter en cas de forte affluence. La déchloration UV est un procédé utilisé pour diminuer la concentration en chlore combiné dans les eaux des bassins mais des études récentes semblent montrer une augmentation de la concentration en THM lors de l'utilisation de la déchloration UV. Ce projet a donc pour but d'étudier l'influence de la déchloration UV sur les concentrations en SPC.

### **Méthode**

L'étude expérimentale a comporté des expériences en laboratoire avec des eaux de piscines afin de préciser l'influence de certains paramètres comme la longueur d'onde d'irradiation et la dose d'irradiation sur la demande en chlore et sur les productions de SPC. Elle a été complétée par des campagnes de mesures sur une installation réelle afin de suivre les évolutions des concentrations en SPC dans l'eau d'un bassin lors de phases successives de marche et d'arrêt du générateur UV. Les SPC suivis ont été les THM, l'hydrate de chloral, les acides haloacétiques, les haloacétonitriles, la 1,1,1-trichloropropanone et la chloropicrine.

### **Résultats**

Les expériences de laboratoire, effectuées en réacteur discontinu équipé d'une lampe basse pression (émission à 254 nm), ont montré que l'irradiation UV d'eaux de piscines (doses 0 à 50 kJ/m<sup>2</sup>) en présence de chlore libre conduit à une augmentation significative voire très importante des concentrations en THM, haloacétonitriles, 1,1,1,-trichloropropanone et en chloropicrine lors d'une post-chloration. Par contre, elle est sans action sur les concentrations en hydrate de chloral et en acides haloacétiques qui représentent les SPC majoritaires. Les campagnes de mesures sur site (bassin polyvalent comprenant un bassin de natation, un bassin à houle et une plage bouillonnante), équipé d'un déchlorationateur UV moyenne pression ont confirmé les résultats obtenus en laboratoire mais avec des amplitudes de variations plus faibles. Dans le cas des THM, la volatilisation du chloroforme (THM majoritaire) favorisée par les jeux d'eau diminue les niveaux moyens de concentrations en THM dans les eaux avec ou sans déchloration UV.

Les études en laboratoire et sur site ont aussi montré que la déchloration UV d'eaux de piscines augmente la consommation de chlore et décompose une fraction du chlore libre en chlorate (rendement molaire :  $\approx 3\%$ ).

### **Conclusion**

Cette étude a confirmé que la déchloration UV par des lampes moyenne ou basse pression augmente la concentration en THM dans les eaux. Elle a aussi montré pour la première fois une augmentation des concentrations en ions chlorate, en 1,1,1,-trichloropropanone et en chloropicrine dans les eaux. La formation de chloropicrine démontre que la déchloration UV peut initier directement ou indirectement des réactions de nitration en milieu aqueux.

## Place du ragondin dans le maintien de leptospires pathogènes dans les zones humides récréatives

Julie VEIN<sup>1</sup>, Angeli KODJO<sup>3,4</sup>, Aurélie PERRIN<sup>1</sup>, Agnès LEBLOND<sup>2</sup>, Philippe BERNY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR1233 Inra-VetAgro Sup, VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon ; <sup>2</sup>UR 346 Inra épidémiologie animale, Centre de Clermont Ferrand-Theix, site de VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon ; <sup>3</sup>Laboratoire de diagnostic des leptospiroses animales, VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon ; <sup>4</sup>UMR-55 57 UCBL CNRS ENVL Inra Ecologie microbienne, VetAgro Sup Campus vétérinaire de Lyon

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Doctorante au sein de l'UMR 1233 INRA-VetAgro Sup sur le site du Campus vétérinaire de Lyon et vétérinaire au laboratoire de toxicologie clinique du Campus

#### **Formation initiale**

Docteur vétérinaire diplômée de l'Ecole nationale vétérinaire de Lyon

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Travaux de recherche dans le cadre du doctorat sur le thème du rôle du ragondin

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

La leptospirose est une zoonose bactérienne due à des spirochètes du genre leptospira. Elle est classée dans le groupe des maladies réémergentes en raison du réchauffement climatique par l'OMS. Elle peut atteindre tous les mammifères et notamment l'homme. On recense environ tous les ans 500 000 cas graves humains (c'est-à-dire ayant nécessité une hospitalisation) mais les difficultés du diagnostic laissent à penser que ce chiffre est sous évalué. La France métropolitaine est le pays d'Europe où le nombre de cas déclarés est le plus important (environ 300/an). La contamination se produit suite à un contact direct ou indirect d'une plaie ou de muqueuses avec les urines d'un animal infecté. Les hôtes peuvent être séparés en réservoirs, porteurs sains, et animaux malades ; la population réservoir la plus connue étant les rongeurs. Une précédente étude, sur la façade atlantique, avait démontré que le ragondin pouvait être porteur de leptospires. Notre étude a pour but d'étudier la séroprévalence et le portage leptospirosique par les rongeurs sauvages aquatiques (ragondins notamment mais aussi rats musqués) dans des zones humides récréatives choisies pour avoir des taux de contamination humains différents (Dombes, Basse Vallée de l'Ognon) et de mettre en place un outil permettant de détecter la présence de leptospires pathogènes dans les eaux.

#### **Méthode**

Des ragondins ont été piégés suivant un plan d'échantillonnage spatial et près des lieux de piégeage des prélèvements d'eau ont été réalisés. Pour chaque animal, il a été fait une sérologie en MAT (test de microagglutination) et une QPCR pour la détection des leptospires pathogènes sur le rein, et dans le cas de certains animaux provenant de la Dombes, un rein a été mis en culture. Chaque prélèvement d'eau a été analysé en QPCR pour mettre en évidence la présence de leptospires pathogènes.

#### **Résultats**

Après avoir présenté la mise en place de la méthode de QPCR sur l'eau, il sera présenté les résultats de séroprévalence et de mise en culture obtenus dans la Dombes qui seront mis en relation avec les analyses d'eau réalisées sur cette zone.

#### **Conclusion**

Nous avons mis en place un outil permettant de détecter et de quantifier les leptospires pathogènes et nous avons pu montrer une certaine corrélation spatiale entre la présence de leptospires pathogènes dans les eaux et la capture d'animaux porteurs et/ou séropositifs.



## Développement de marqueurs spécifiques de contamination fécale : application aux profils de baignade

**Anne-Marie POURCHER**<sup>1, 2</sup>, Emilie JARDÉ<sup>3</sup>, Marie-Paule CAPRAIS<sup>4</sup>, Anne JAFFREZIC<sup>5</sup>, N. WERY<sup>6</sup>, Alain JADAS-HÉCART<sup>7</sup>, Pierre-Yves COMMUNAL<sup>7</sup>, Romain MARTI<sup>1,2</sup>, Sophie MIESZKIN<sup>4</sup>, Morgane DERRIEN<sup>3</sup>, Olivia SOLECKI<sup>1,2</sup>, Laurent JEANNEAU<sup>3</sup>, Michèle GOURMELON<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cemagref, UR GERE, F-35044 - Rennes ; <sup>2</sup>Université européenne de Bretagne ; <sup>3</sup>CNRS Géosciences - Rennes ; <sup>4</sup>Ifremer, EMP, Laboratoire de microbiologie - Plouzané ; <sup>5</sup>Inra/Agrocampus - Rennes ; <sup>6</sup>Laboratoire de biotechnologie de l'environnement - UR 50-Inra - Narbonne ; <sup>7</sup>Laboratoire LEESA/EquAM - Université d'Angers

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Directeur de recherche, Cemagref de Rennes

#### **Formation initiale**

Docteur en microbiologie

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

##### *Caractérisation des dangers sanitaires*

- Techniques de détection de germes pathogènes
- Estimation de la survie de micro-organismes
- Recherche de marqueurs hôte- spécifiques de contamination fécale

##### *Expertise collective*

- Membre du Comité d'experts spécialisés «Eaux et agents biologiques» de l'Anses
- Membre de la commission U44 I de l'Afnor : recherche des critères d'appréciation des écarts admissibles sur les résultats microbiologiques dans le domaine des matières fertilisantes

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

Les effluents d'élevage et des stations d'épuration urbaines sont à l'origine de pollutions organiques diffuses qui conduisent à un problème essentiel de santé publique lié à la contamination des eaux de surface où s'exercent des activités sensibles telles que la baignade. La problématique des pollutions diffuses est d'autant plus importante que la nouvelle réglementation européenne concernant les eaux de baignade (Directive 2006/7/CE) demande de constituer des profils de baignade qui nécessitent une identification et une hiérarchisation des sources de pollution fécale.

Le dénombrement de *Escherichia coli* et des entérocoques intestinaux stipulé par les textes réglementaires européens permet la mise en évidence d'une contamination fécale du milieu aquatique, sans différencier l'origine humaine ou animale de cette contamination. Il est donc nécessaire de développer des méthodes de détection de la pollution fécale qui puissent non seulement mettre en évidence une contamination mais aussi en indiquer l'origine. Dans ce contexte, six laboratoires de recherche se sont associés pour développer des techniques de traçage des contaminations fécales afin de proposer un outil opérationnel utilisable pour différencier les sources de pollution. Les marqueurs étudiés correspondent à des molécules chimiques naturelles (stéroïdes, caféine), des molécules de synthèse retrouvées dans les effluents de stations d'épuration, des rapports de fluorescence de la matière organique et des micro-organismes (bactériophages, bactéries).

**Méthode**

Les échantillons ont été prélevés dans des eaux impactées par des pollutions humaines et animales. Le degré de pollution fécale a été estimé par le dénombrement de *E. coli* et des entérocoques. Les bactériophages ont été dénombrés par technique culturale puis identifiés par génotypage. Les séquences spécifiques des marqueurs bactériens ont été quantifiées par PCR en temps réel. Les marqueurs chimiques ont été analysés par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ou par spectrophotométrie de luminescence.

**Résultats**

Les résultats obtenus dans des eaux impactées par des pollutions humaines ou animales ont permis de sélectionner les marqueurs les plus discriminants :

- bactéries appartenant aux groupes bactériens dominants du tractus intestinal humain (*Bidobacterium adolescentis*) et porcin (*Lactobacillus amylovorus*) ;
- séquences de *Bacteroidales* spécifiques des humains, porcins et bovins (HF183, Pig-2-Bac, Rum-2-Bac) ;
- génogroupes humains des bactériophages F ARN spécifiques ;
- caféine ;
- rapports de stéroïdes : coprostanol/[24ethylcoprostanol+coprostanol] (R1) et sitostanol/coprostanol (R2);

En deçà d'une concentration de l'ordre de 500 *E. coli*/100 mL, il est difficile d'identifier l'origine de la contamination fécale, en raison de la limite de détection des marqueurs. Lorsque les concentrations en *E. coli* sont plus importantes ( $> 10^3$ /100 mL), les marqueurs microbiologiques et chimiques sélectionnés ont permis de différencier les eaux contaminées par des déjections bovines, porcines ou humaines.

**Conclusion**

Il est donc possible de proposer aux laboratoires d'analyse des eaux une «boîte à outils», constituée de plusieurs marqueurs afin d'aider les acteurs de l'eau à identifier les pollutions fécales à l'origine du déclassement de certaines zones de baignade.

## Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de contamination physico-chimique des eaux destinées à la consommation humaine

**Thomas CARTIER**<sup>1</sup>, Michel JOYEUX<sup>2</sup>, Alain BAERT<sup>3</sup>, Pierre-Jean CABILLIC<sup>3</sup>, Edmond CREPPY<sup>3</sup>, Isabelle DUBLINEAU<sup>4</sup>, Antoine MONTIEL<sup>3</sup>, Brigitte PIGNATELLI<sup>3</sup>, Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT<sup>3</sup>, René SEUX<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Coordinateur scientifique du Groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de non-conformités des eaux destinées à la consommation humaine » - Anses - Maisons-Alfort ; <sup>2</sup>Président du Groupe de travail - Anses - Maisons-Alfort ; <sup>3</sup>Membre du groupe de travail - Anses - Maisons-Alfort ; <sup>4</sup>Direction de la radioprotection de l'homme - Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire - Fontenay-aux-Roses

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

**Fonction**

Chargé de projets scientifiques et techniques à l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau (UERE) - Direction de l'évaluation des risques - Anses - Maisons-Alfort



## RÉSUMÉ

En 2003, la Direction générale de la santé a demandé à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) une évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, pour une liste de paramètres. Cette demande a conduit à l'établissement d'une méthodologie dont l'approche a été appliquée depuis à plusieurs substances chimiques. Cette communication vise à présenter cette méthodologie, ainsi que l'illustration de cette démarche appliquée au cas d'une substance réglementée (chlorure de vinyle monomère) et non-réglémentée (uranium naturel) par la réglementation nationale<sup>1</sup>.

Dans le cadre de ces expertises, sont envisagées les origines et les sources de la contamination des eaux par les substances en évoquant successivement les origines naturelles et anthropiques. Face au constat d'une contamination des eaux brutes, l'efficacité des méthodes de traitement ainsi que les méthodes analytiques des eaux destinées à la consommation humaine sont décrites. L'exploitation de la base de données SISE-Eaux du Ministère chargé de la santé permet de renseigner la contamination des eaux de consommation et les données nationales disponibles de contamination des aliments permettent, le cas échéant, d'estimer une exposition par voie orale représentative de l'exposition nationale. Les valeurs toxicologiques de référence par voie orale pour les effets non cancérogènes et les effets cancérogènes des substances étudiées sont alors présentées ainsi que les valeurs limites dans l'eau proposées par les diverses institutions internationales. Cet examen, substance par substance, permet d'affiner l'exposition nationale totale par voie orale, de quantifier la part hydrique d'exposition et d'objectiver les risques sanitaires relatifs à des situations de contamination des eaux destinées à la consommation humaine à des niveaux supérieurs aux limites et références de qualité réglementaires, en considérant une exposition représentative du cadre dérogatoire prévu par la directive 98/83/CE<sup>2</sup>.

A ce jour, la méthodologie générale d'évaluation des risques appliquée aux paramètres réglementés a conduit à la publication de 22 avis. Cette démarche permet aussi d'évaluer les risques sanitaires liés à la présence dans les eaux de consommation de substances non réglementées, puisque le fondement méthodologique global repose sur la démarche déjà décrite en 1983 par l'Académie des sciences américaines<sup>3</sup>.

Enfin, l'application de cette méthode au chlorure de vinyle et à l'uranium naturel dans les eaux destinées à la consommation humaine vient illustrer cet exposé.

<sup>1</sup> Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.

<sup>2</sup> Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, JOCE du 5.12.98/.

<sup>3</sup> National Research Council – Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health – Commission on Life Sciences (1983). Risk Assessment in the Federal Government : Managing the Process. National Academy Press, Washington DC. pp. 192.

## **Exposition aux contaminants : un véritable défi scientifique**

**Michel GUILLEMIN**

Université de Lausanne, Suisse

### **BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT**

Michel GUILLEMIN, ingénieur chimiste et Docteur ès sciences, a fait ses études à Neuchâtel (Suisse) et une formation post-grade en hygiène du travail à l'Institut national de santé et sécurité du travail des Etats-Unis (NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health) à Cincinnati (Ohio) en 1970.

Avec le soutien des responsables de l'époque et du Professeur M. Lob, il a participé à la création d'un Institut universitaire lausannois de médecine et d'hygiène du travail en 1979 et à celle de l'Institut universitaire romand de santé au travail en 1994, dont il a été le directeur jusqu'au 1er octobre 2005.

Professeur à l'Université de Lausanne, Michel Guillemmin a enseigné la gestion du risque aux étudiants en chimie et en sciences de l'environnement de l'EPFL. Il a aussi dirigé plusieurs thèses. Il a donné régulièrement des cours en France, à la Sorbonne à Paris (Paris I), au Conservatoire national des arts et métiers et à l'Institut national de recherche en sécurité.

En 1998 il a reçu le Yant Award de l'Association américaine d'hygiène industrielle pour son activité en faveur de cette discipline. En 2006, il reçoit une distinction de la Foundation for Health and Safety des Etats-Unis (Jeffery S. Lee Lectureship).

Auteur de plus de 60 articles scientifiques dans des revues à comité de lecture et d'environ 200 autres types de publications, Michel Guillemmin est membre de quatre comités de lecture de revues scientifiques internationales en santé au travail.

Ses thèmes de recherche sont l'évaluation de l'exposition professionnelle aux polluants gazeux et solides (y compris les fibres, dont l'amiante est un de ses sujets favoris), la surveillance biologique et l'analyse et la gestion des risques professionnels.

Membre du comité directeur de deux associations internationales et grâce à ses relations privilégiées avec l'OMS et le BIT, Michel Guillemmin, ayant pris sa retraite en 2009, continue à promouvoir la santé au travail et à exercer son métier d'hygiéniste du travail en tant que consultant privé et Professeur honoraire de l'Université de Lausanne.



## Session 2

# Expositions par l'air

### Modérateurs

#### **Denis CHARPIN**

Assistance publique-hôpitaux de Marseille et faculté de médecine de Marseille

#### **Fonction**

Chef de la clinique des bronches, allergie et sommeil, hôpital Nord-Marseille

#### **Formation initiale**

Spécialité en pneumologie, santé publique et épidémiologie

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Recherche dans le champ de l'épidémiologie environnementale

#### **Séverine KIRCHNER**

Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB)

#### **Fonction**

Responsable de la recherche « Bâtiment et santé » au CSTB, coordinatrice de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI)

#### **Formation initiale**

Docteur en sciences, chimie de la pollution et géophysique de l'environnement

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Séverine KIRCHNER est responsable du programme de recherches sur la thématique "Bâtiment et santé" à la Direction de la recherche et du développement du CSTB. Elle coordonne l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI), dispositif national qui a pour mission de produire et rassembler des connaissances sur la qualité de l'air dans les environnements clos dans le but de prévenir ou limiter les risques sanitaires dans les bâtiments.

Elle préside le conseil scientifique du Programme de recherches PRIMEQUAL, sous l'égide du MEDDTL et de l'Ademe, visant à fournir les bases scientifiques et les outils nécessaires aux décideurs et aux gestionnaires de l'environnement pour surveiller et améliorer la qualité de l'air et réduire les risques pour la santé et l'environnement.

Elle est cofondatrice de la Société française de santé et environnement (SFSE), première société savante entièrement dédiée à la prise en compte de l'interdépendance de l'impact de l'environnement sur la santé humaine et de l'impact de l'homme sur la qualité de l'environnement.

Membre de plusieurs projets européens, elle fait partie du comité d'orientation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) du programme "Development of WHO Guidelines for Indoor Air Quality".

### Évaluation de l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques dans différents secteurs d'activité professionnelle

**Nadège LEPAGE**, Catherine NISSE, Ariane LEROYER

EA 4483 – CERESTE - Lille

#### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

##### **Fonction**

Praticien hospitalier dans le service de Pathologies professionnelles et environnement – CHRU de Lille

##### **Formation initiale**

DES de médecine du travail et master «Méthodes de recherche sur l'environnement et la santé» (M2R)

##### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

- participe à l'activité hospitalière du service de pathologies professionnelles du CHRU de Lille par la réalisation de consultations particulièrement orientées sur l'identification des expositions professionnelles dans le cadre des pathologies néoplasiques ou pulmonaires (cancers de vessie, cancers broncho-pulmonaires, BPCO...)

- participe aux projets de recherche développés dans le cadre de l'EA 4483 «Impact de l'environnement chimique sur la santé humaine», notamment sur la thématique de l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux toxiques professionnels (HAP, cytotoxiques...)

#### RÉSUMÉ

##### **Introduction**

L'évaluation de l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) en milieu professionnel reste imparfaite. Elle se fait actuellement par le dosage du 1-hydroxypyrene (1-OHP), mais nous ne disposons pas de valeur limite biologique propre à chaque circonstance d'exposition aux HAP. Dans certains cas, l'interprétation d'un résultat « acceptable » d'hydroxypyrene urinaire pourrait faire sous-estimer l'exposition à d'autres HAP (notamment les HAP cancérogènes) présents dans l'environnement de travail. Ce projet de recherche vise donc à étudier, dans plusieurs secteurs d'activité, le profil d'exposition à différents HAP par le biais du dosage de leurs métabolites urinaires et de déterminer ainsi l'intérêt de ces autres métabolites pour la surveillance du personnel professionnellement exposé.

##### **Méthode**

Une centaine de salariés travaillant dans des secteurs exposant aux HAP ont été inclus (cokerie, industrie métallurgique et automobile, verrerie, secteur des espaces verts utilisant des moteurs 2 temps). L'évaluation de l'exposition est réalisée par prélèvements atmosphériques individuels pendant le poste de travail (7 HAP gazeux, 12 HAP particulaires) et prélèvements urinaires de fin de poste (FP) et 16 heures après la fin du poste (FP16) (1-OHPyrène, 3-,7-OHBenzo[a]pyrene), 1- et 2-naphtols, 2-OHFluorène, 1-,2-3-,4-,9-OHphénanthrènes, 3-OHfluoranthène, 3-,6-OHchrysènes, 2-,3-OHbenzo[a]anthracène). La prise en compte du polymorphisme de certaines enzymes (Cyp1A1, EPHX1, GSTM1) impliquées dans le métabolisme de ces molécules permettra de mieux interpréter les résultats des dosages. Enfin, la cinétique d'élimination de ces nouveaux biomarqueurs n'étant pas connue, nous analyserons chez 20 salariés l'excrétion urinaire sur 5 recueils urinaires étagés.



## Résultats

Nous avons inclus 95 salariés de novembre 2008 à décembre 2009. Sur 82 prélèvements atmosphériques interprétables, la médiane des HAP totaux est de 28 028 ng/m<sup>3</sup> (min. 310 ; max. 520 775), celle des HAP particulaires est de 6 242 ng/m<sup>3</sup> (min. 11 ; max. 256 366). En ce qui concerne le benzo(a)pyrène, la médiane est de 492 ng/m<sup>3</sup> (min. 0,96 ; max. 22 471). Pour ce qui est des résultats urinaires partiels, les taux de détection sont de 100 % pour tous les métabolites (n=95) sauf pour le 1-OHBaA (détecté dans 13,9 % des cas, n=45), les 3, 6-OHchrysenes et 2-OHBaA (13,9 %, n=45) et le 7-OHBaP (0 %, n=45). Les médianes du 1-OHP, des 1-, 2- naphhtols et de la somme des 1 et 2 naphhtols sont plus élevées en FP (respectivement 0,57 (n=88), 16,40 (n=88), 9,48 (n=88) et 26,10 (n=88) µmol/mol de créatinine), au contraire du 3-OHBaP dont la médiane est plus importante en FP16 (1,46 nmol/mol de créatinine (n=88)).

## Conclusion

Nous poursuivons l'inclusion des sujets dans les entreprises ciblées et les analyses statistiques (prenant en compte les facteurs professionnels et extraprofessionnels) seront effectuées sur l'ensemble de la population d'étude. Aussi, ce projet contribue au développement d'outils utiles à l'évaluation des expositions aux HAP en milieu professionnel. Il concourt à améliorer les connaissances sur les niveaux d'exposition à différents HAP, notamment cancérigènes, dans des secteurs d'activité différents. Il apportera enfin des éléments aidant à l'interprétation des résultats biologiques tels que le rôle du polymorphisme génétique ou des facteurs confondants comme le tabagisme.

## Utilisation du test d'activation des basophiles pour l'identification précoce de la sensibilisation allergique chez les travailleurs exposés à des agents pouvant causer l'asthme professionnel

**Karim MAGHNI**, Lucero CASTELLANOS, Jocelyne L'ARCHEVÊQUE, Heberto GHEZZO, Jean-Luc MALO, Catherine LEMIERE

Centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

## BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

### Fonction

Chercheur agrégé, Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal, Directeur de l'axe de recherche en santé respiratoire, Centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

### Formation initiale

- Ingénieur chimiste, École nationale supérieure de chimie de Montpellier (ENSCM), France (promotion 1986)
- Docteur ès sciences en biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, Université de Montpellier II, France (1992)
- Ph.D. en pharmacologie, Université de Sherbrooke, Québec, Canada (1996)

### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

*Amélioration du diagnostic de l'asthme professionnel (AP)*

- Le projet TAB et AP présenté au cours de cette journée de rencontres ;
- Développement d'une nouvelle procédure pour augmenter le seuil de détection des IgE spécifiques.

*Nanoparticules (NP) et toxicité pulmonaire*

- Étude de la toxicité pulmonaire des NP de dioxyde de titane inhalées et l'importance de l'état d'agglomération des NP ;
- Validation des essais de nanocytotoxicité : interférences directes avec les NP ;
- Création d'un regroupement international pour l'étude de la biosécurité des NP : "The International Team in NanosafeTy (TITNT)".

## RÉSUMÉ

### **Introduction**

L'asthme professionnel étant une condition peu réversible si diagnostiquée tardivement, il est donc important d'étudier des marqueurs précoces de la maladie qui permettraient d'identifier des sujets à plus haut risque pour qu'ils bénéficient d'un suivi médical étroit. Le but de ce projet de recherche est d'utiliser le test d'activation des basophiles (TAB) afin de déterminer chez un travailleur l'existence d'une sensibilisation de type immédiate (dépendante des IgE) à un agent pouvant causer de l'asthme professionnel. Nous formulons l'hypothèse que ce test permettra de mieux évaluer la sensibilisation de type immédiate, et ainsi permettre chez les travailleurs la détection précoce d'une sensibilisation à un agent pouvant causer de l'asthme professionnel.

### **Méthode**

Le TAB consiste à l'incubation d'un échantillon de sang avec un agent potentiellement allergisant suivi de l'utilisation d'un protocole de marquage cellulaire et d'analyse en cytométrie en flux afin de détecter un marqueur spécifique, le CD203c, présent uniquement à la surface des basophiles activés. Les niveaux de base et un témoin positif du potentiel d'activation des basophiles de chacun des sujets de l'étude ont été aussi déterminés.

### **Résultats**

La reproductibilité du TAB a été déterminée seulement chez quatre sujets étant disponibles pour revenir pour une deuxième fois quelques semaines plus tard. Ainsi, chez ces sujets avec un diagnostic d'asthme professionnel au latex, le niveau de base d'activation et le niveau d'activation des basophiles suite à l'incubation avec l'extrait de latex furent assez similaires dans un intervalle de temps de 12 à 17 semaines entre le 1er et le 2e TAB. Concernant le résultat du TAB et le diagnostic d'asthme professionnel, nos données à ce jour (étude toujours en cours) indiquent que près de 90 % des sujets ayant reçu un diagnostic positif d'asthme professionnel au latex ont présenté un TAB positif à l'un ou plus des extraits de latex testés. Cependant, dans le cas du diagnostic d'asthme professionnel à la farine, nos données indiquent que 62,50 % des sujets ont présenté un TAB positif à l'un ou plus des extraits de farine testés. L'analyse du TAB pour les sujets ayant reçu un diagnostic d'asthme professionnel à un agent de faible poids moléculaire (e.g. isocyanates) est en cours de finalisation.

### **Conclusion**

L'analyse préliminaire indique que le TAB pourrait être un outil intéressant et complémentaire pour le diagnostic de l'asthme professionnel, tout au moins pour les agents professionnels de haut poids moléculaire. L'analyse finale des données de ce projet permettra de comparer la sensibilité, la spécificité, la valeur de prédiction positive et la valeur de prédiction négative du TAB par rapport au test de provocation spécifique (TPS) pour le diagnostic de l'asthme professionnel.



## Mesure de l'exposition aux moisissures en milieu Intérieur, approche qualitative et quantitative à partir d'un prélèvement d'air longue durée

Sophie BARRAL<sup>1</sup>, Valérie BEX<sup>1</sup>, Firas CHOUKRI, Adélaïde NIEGUISILA, Stéphane MOULARAT, Jacques GUILLOT<sup>4</sup>, Vance BERGERON, Francis DEROIN<sup>2,3</sup>, Fabien SQUINAZI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris ; <sup>2</sup>Laboratoire de parasitologie-mycologie, hôpital Saint-Louis – Paris ;

<sup>3</sup>Laboratoire de parasitologie-mycologie, EA 3520, Faculté de médecine Xavier Bichat, Université Denis Diderot-Paris ;

<sup>4</sup>UMR ENVA-Anses, Paris 12-USCINRA, Biologie immunologie parasitaire et fongique - Maisons-Alfort ; <sup>5</sup>Centre scientifique et technique du bâtiment - Marne-la-Vallée ; <sup>6</sup>Ecole nationale supérieure - Lyon

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Ingénieur au Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris, département hygiène et microbiologie de l'environnement

#### **Formation initiale**

Doctorat en biologie cellulaire et moléculaire, Université Pierre et Marie Curie - Paris

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

##### *Commissions - groupes de travail*

- Afnor X43 / I : air intérieur
- ISO / TC146 / SC6 / WG10 : working group fungi
- Moisissures dans l'habitat, CSHP
- OQAI biocontaminants : logements, écoles, bureaux

##### *Etudes scientifiques récentes*

- Relations entre facteurs environnementaux, santé respiratoire et statut atopique : mise en place d'une cohorte de nouveau-nés franciliens, Université Paris Descartes - Ville de Paris
- Effets sanitaires des moisissures dans l'habitat (ESMHA) : pilote d'une étude épidémiologique en Île-de-France, ORS
- Étude de la qualité de l'air dans 30 crèches parisiennes - ville de Paris

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

L'exposition aux moisissures est étudiée de façon très variée, à partir d'échantillons de différentes natures (air, poussière, surface moisie), recueillis selon divers protocoles (appareil de prélèvement, temps de prélèvement...) et au moyen de techniques analytiques variées (culture, biologie moléculaire, mesure des composants fongiques). Le but de ce travail est de développer un outil permettant d'évaluer le mieux possible l'exposition aux aérosols fongiques en comparant différentes approches analytiques à partir d'un prélèvement d'air longue durée.

**Méthode**

Dans un premier temps, les outils de prélèvement ont été choisis à partir de 11 essais réalisés dans une chambre expérimentale dans laquelle était généré un aérosol d'*Aspergillus niger*. Trois échantillonneurs d'air individuels ont été testés et leur efficacité biologique comparée à celle d'un appareil de référence, l'impacteur Andersen. Dans un deuxième temps, 30 logements humides vont être étudiés au moyen des échantillonneurs sélectionnés. A partir de prélèvements de longue durée (24 heures), plusieurs analyses vont être réalisées en parallèle : des techniques quantitatives (dénombrement des spores fongiques cultivables, dosage de l'ergostérol, dosage des (1,3)-beta-D-glucanes) et des techniques qualitatives (identification des moisissures après culture et PCR-D-HPLC). De plus, à partir de prélèvements de 7 jours seront recherchés : l'ergostérol et les mycotoxines, ainsi que les composés organiques volatils microbiens. La corrélation des différents résultats quantitatifs sera étudiée par comparaison de séries appariées et estimation d'un coefficient de corrélation. La concordance des résultats qualitatifs sera étudiée au moyen du test de concordance kappa et du test X2 de Mac Nemar.

**Résultats**

Les essais en chambre expérimentale, réalisés de janvier 2009 à juin 2009, ont permis de sélectionner l'échantillonneur CIP10 (efficacité biologique du CIP10 par rapport à l'Andersen :  $68 \pm 25\%$  ; celle de l'IOM  $17 \pm 23\%$  ; celle de la cassette trois sections C37 :  $21 \pm 27\%$ ). Cependant, pour des raisons d'incompatibilité analytique, le CIP10 et la C37 n'ont pu être retenus pour l'analyse des glucanes (support de prélèvement en mousse pour le CIP10 et sous membrane en cellulose pour la C37 ne peuvent pas être rendu glucan-free), qui est faite sur des échantillons prélevés avec la tête IOM. Les campagnes de prélèvements ont commencé en septembre 2009. Jusqu'ici, des prélèvements ont été réalisés dans 16 environnements intérieurs humides. Le recrutement des logements pose plusieurs problèmes : bruit, place, disponibilité des occupants. Les premiers résultats quantitatifs semblent montrer une certaine corrélation entre les résultats du dénombrement par culture, du dosage de l'ergostérol et du dosage des glucanes à partir des échantillonnages de 24 heures, mais les dosages de l'ergostérol ont souvent donné des résultats en dessous de la limite de quantification. Le temps de prélèvement de 24 heures paraît être un peu juste pour ce paramètre.

**Conclusion**

Ce travail devrait permettre d'évaluer l'intérêt respectif de plusieurs techniques de détection des moisissures et des substances associées, dans une même ambiance intérieure, à partir d'échantillons d'air de longue durée, afin de proposer un outil pouvant être utilisé lors d'études épidémiologiques étudiant l'effet d'une exposition aux moisissures sur la santé humaine.



## Activités professionnelles et qualité de l'air des parcs de stationnement couverts

**Matteo REDAELLI**

Anses – Maisons-Alfort

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

#### **Fonction**

Chef de projets scientifiques à la Direction de l'évaluation des risques, l'Anses

#### **Formation initiale**

Pharmacien spécialisé en évaluation des risques sanitaires

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Coordination et contribution à des expertises en évaluation des risques sanitaires liés aux agents chimiques, à la pollution atmosphérique et en particulier à la pollution urbaine.

### RÉSUMÉ

L'Anses (Afsset) a été saisie sur la question en 2008 par le ministère en charge du travail, considérant le contexte réglementaire, la diversité et le développement des métiers dans les parcs de stationnement couverts et les résultats d'une précédente expertise qui recommandait entre autres de « mieux caractériser les populations exposées (travailleurs et usagers) ainsi que leurs modalités d'exposition, notamment la durée » (Afsset, 2007<sup>1</sup>).

#### **Méthode**

##### *Caractérisation des activités professionnelles*

Une enquête transversale (décembre 2008 à mars 2009) auprès de 467 parcs de la métropole pour évaluer notamment les durées et fréquences de travail dans les parcs, complétée par une observation sur le terrain d'activités dans 3 parcs (décembre 2008 à juillet 2009).

##### *Evaluation des risques sanitaires*

Pourquoi : caractériser les risques sanitaires des travailleurs en lien avec leurs expositions par inhalation à la pollution atmosphérique des parcs couverts, en particulier identifier les activités les plus risquées et les polluants les plus problématiques.

Comment : à partir de la démarche NRC<sup>2</sup> déclinée en 3 étapes (évaluation de l'exposition, sélection de valeurs toxicologiques de référence, caractérisation des risques) pour 5 activités professionnelles.

Pour certains polluants, une approche par calcul d'excès d'exposition journalière par rapport à l'exposition dans les logements français, considérée comme le niveau d'exposition en dehors des parcs.

Neuf substances retenues (Afsset, 2007) : acétaldéhyde, benzène, naphthalène, benzo(a)pyrène, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, xylènes, formaldéhyde, CO.

Des scénarios d'exposition chronique et aiguë considérés à partir des :

- concentrations de polluants mesurées dans l'air de 4 parcs en 2006 (Afsset, 2007) ;
- durées et fréquences de travail collectées auprès de 292 parcs couverts répartis sur 68 villes de la métropole par l'enquête transversale en 2008-2009.

Une analyse de sensibilité (paramètres d'exposition), des limites et incertitudes de l'évaluation.

**Résultats**

Des risques sanitaires notables<sup>3,4</sup>, pour toutes les activités étudiées.

Expositions chroniques : des risques notamment dûs au benzène (ERI de leucémie  $>10^{-5}$  pour une forte exposition,  $>10^{-6}$  pour une exposition modérée) et  $\text{NO}_2$  (effets respiratoires). Secondairement, en situation de forte exposition, des excès d'exposition journalière aux  $\text{PM}_{10}$  et formaldéhyde observés pour toutes les activités<sup>5</sup>.

Expositions aiguës : des risques dûs en particulier au CO (effets critiques liés à l'hypoxie) et  $\text{NO}_2$  (effet critique : augmentation de la réactivité bronchique chez les asthmatiques).

L'exploitation du parc et le nettoyage de véhicules semblent plus préoccupants en termes d'exposition et présentent les durées de travail dans le parc les plus élevées. Les déterminants de l'exposition des exploitants de parc sont notamment liés au niveau de pollution en zone de stationnement, à l'isolement du local d'exploitation et à la part de durée de travail passée dans ce local.

Le nettoyage de véhicules implique généralement la présence du travailleur au quotidien et en (quasi) continu sur la journée dans la zone de stationnement. Le risque estimé pour une exposition modérée dépasse déjà le niveau repère de  $10^{-6}$  (benzène) en ne considérant qu'une durée de travail équivalant à 1 % d'une vie<sup>6</sup>.

Pour les activités de maintenance (péage, ventilation/désenfumage, nettoyage du parc), l'exposition est d'autant plus variable qu'elle est souvent intermittente. Des risques excédant  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  (benzène) ne peuvent être exclus.

<sup>1</sup> Expertise Afsset de 2007 : « Recommandations pour la qualité de l'air dans les parcs de stationnement couverts »

<sup>2</sup> NRC. (1983). Risk assessment in the Federal Government : Managing the process. National Research Council. Washington, DC, Etats-2Unis : National Academy Press.

<sup>3</sup> Niveaux de risques dépassant les repères usuels d'acceptabilité du risque, notamment les valeurs de  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  pour l'ERI (soit un cas supplémentaire attendu pour respectivement 100000 et 1000000 d'individus exposés)

<sup>4</sup> A l'exception du scénario d'exposition chronique modérée pour la maintenance des équipements de péage

<sup>5</sup> A l'exception de l'activité d'exploitation du parc concernant le formaldéhyde

<sup>6</sup> A titre indicatif, une durée de travail effective de 8 heures par jour, 5 jours par semaine, 48 semaines par an, durant 40 ans, équivaut à 13% d'une vie estimée à 70 ans.

# Session 3

## Expositions aux pesticides et biocides



### Modérateurs

#### Françoise CONSO

Comité scientifique du programme de recherche (CSPR)

#### Fonction

Professeure émérite des universités

#### Formation initiale

Médecin

#### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

- Expertise dans le champ des maladies professionnelles, de la médecine du travail et de la toxicologie médicale
- Activités de recherche dans le champ de la santé au travail et de la santé environnementale (200 publications scientifiques en toxicologie clinique, toxicologie industrielle et épidémiologie des maladies professionnelles)
- Enquête épidémiologique sur l'étiologie professionnelle des leucémies à tricholeucocytes
- Suivi post-professionnel des travailleurs ayant été exposés à l'amiante
- Développement d'un guide de biotoxicologie (Biotox), d'une base de données sur la toxicité des pesticides
- Évaluation de méthodes de dépistage précoce des cancers professionnels de la vessie
- Méthodologie d'élaboration de recommandations médicales en médecine du travail. Application au suivi médical des travailleurs exposés aux reprotoxiques et aux cancérigènes professionnelles, etc.

#### Gérard LASFARGUES

Directeur général adjoint scientifique de l'Anses

Directeur général adjoint scientifique de l'Anses, Gérard LASFARGUES est également médecin hospitalo-universitaire et Professeur de médecine et santé au travail. Après ses études de médecine à Paris, il a exercé ses activités hospitalières et universitaires au CHU de Tours.

Sa formation à la recherche en santé au travail s'est axée principalement sur la toxicologie industrielle au sein de l'unité de toxicologie du Pr Lauwerys à l'université catholique de Louvain en Belgique.

Il dirige des activités cliniques, d'enseignement, de recherche et d'expertise dans le domaine de la santé au travail et santé publique depuis une vingtaine d'années.

Il est l'auteur de nombreuses communications et publications nationales et internationales dans les différents domaines de la santé au travail. L'essentiel de ses travaux a porté sur la toxicologie respiratoire des métaux, l'épidémiologie et l'évaluation des risques des principaux risques professionnels : risques chimiques, agents physiques, risques psychosociaux, pénibilité et vieillissement, maladies cardiovasculaires, cancers, etc.

Depuis 2007, il a construit et dirigé le département des expertises et la complémentarité en santé environnement et santé travail à l'Afsset, avant sa nomination en tant que Directeur général adjoint scientifique dans cette agence en 2009 puis à l'Anses.

## Suivi temporel des niveaux de concentration en air intérieur lors de l'usage de substances biocides

**Aude VESIN**, Brice TEMIME-ROUSSEL, Etienne QUIVET, Henri WORTHAM

Universités d'Aix-Marseille I, II, III – CNRS, UMR 6264 : Laboratoire Chimie Provence, Equipe Instrumentation et Réactivité Atmosphérique – Marseille

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Doctorante, Laboratoire chimie Provence, équipe Instrumentation et réactivité atmosphérique – Marseille

#### **Formation initiale**

Master en Environmental Engineering à l'Université technique du Danemark (DTU) - Copenhague (2008)

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Mes activités, axées à la fois sur la chimie et l'environnement, me permettent aujourd'hui d'aborder la problématique environnement – santé – travail sous l'angle de la métrologie, afin de caractériser les émissions polluantes dans les milieux étudiés. Apporter les données nécessaires à l'évaluation future des risques sanitaires associés à l'utilisation domestique de produits chimiques est au cœur de ma démarche actuelle. Précédemment, j'ai travaillé sur des approches d'écoconception en amont de la commercialisation de produits afin de minimiser leurs impacts sur l'environnement et la santé.

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

L'évaluation des enjeux sanitaires liés à la présence de composés chimiques dans les environnements intérieurs est devenue en quelques années une préoccupation majeure des autorités et du grand public. Cet intérêt pour les atmosphères intérieures s'explique à la fois par le mode de vie actuel où les individus passent l'essentiel de leur temps (85 à 90 %) dans des milieux confinés mais aussi par des mesures récentes de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI, créé en 2001) montrant que les atmosphères intérieures sont «davantage polluées, quantitativement et qualitativement que l'extérieur». Les pesticides à usage domestique, appelés également biocides, représentent à ce titre un enjeu sanitaire non négligeable pour les atmosphères intérieures puisque la plupart d'entre eux sont toxiques, nocifs ou présentent un risque pour l'environnement.

#### **Méthode**

Le développement de méthodes analytiques de mesure en ligne ayant une résolution temporelle élevée (0,2 – 1 mesure/min) permet un suivi précis de l'évolution de la concentration en fonction du temps pendant et après les périodes d'application des produits biocides. Les substances actives ciblées par cette étude font partie de la famille des pyréthrinoïdes, la dernière génération d'insecticides domestiques largement utilisés en France à l'heure actuelle. Différentes formulations commerciales regroupant à la fois des diffuseurs électriques et des bombes aérosols ont été appliquées dans la chambre expérimentale MARIA du CSTB (32,3 m<sup>3</sup>) dans des conditions de température et d'humidité relative mesurées et de renouvellement d'air contrôlées. Le suivi de l'évolution de la concentration a été effectué à l'aide de deux méthodes basées sur la spectrométrie de masse qui ont été adaptées pour la mesure des biocides en air intérieur : le PTR-MS (Proton-Transfer-Reaction Mass Spectrometer) pour la mesure des biocides en phase gazeuse et l'HR-ToF-AMS (High Resolution Aerosol Time-of-Flight Mass Spectrometer) pour la mesure des biocides en phase particulaire.



## Résultats

Les pics de concentrations (jusqu'à  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ainsi que les cinétiques d'apparition et d'élimination ont été déterminés pour les différentes formulations et substances actives des diffuseurs électriques. Différents phénomènes d'élimination sont à l'étude pour expliquer la décroissance de concentration. Une contribution non négligeable des adjuvants de formulation a été observée pour les recharges de formulation liquide. L'étude de la distribution granulométrique et de la composition chimique des aérosols de biocides a d'autre part permis de caractériser les sprays utilisés. Ceux-ci présentent des pics de concentration très élevés (jusqu'à  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour la fraction organique) accompagnés d'une décroissance rapide, probablement due principalement aux phénomènes de déposition des particules. La distribution en taille inclue la fraction respirable ( $< 5 \mu\text{m}$ ) dont l'impact sanitaire est potentiellement significatif.

## Conclusion

Le suivi en ligne de la concentration en produits biocides dans l'atmosphère intérieure donne ainsi accès à deux paramètres clés pour l'éventuelle future évaluation des impacts sanitaires pendant les périodes d'application : le pic de concentration et la cinétique de disparition. Ces travaux pourraient à terme servir de base scientifique aux discussions pour l'établissement de valeurs guides en air intérieur.

## Des usages à la contamination des milieux et des produits consommés par l'homme, quelles données pour évaluer les expositions aux résidus de pesticides ?

Anita VIGOUROUX-VILLARD<sup>1</sup>, Ghislaine BOUVIER<sup>2</sup>, Guy AUBURTIN<sup>3</sup>, Isabelle BALDI<sup>2</sup>, Cécile CHEVRIER<sup>4</sup>, Eve CHRETIEN<sup>5</sup>, Sonia GRIMBUHLER<sup>6</sup>, Laurence GULDNER<sup>7</sup>, Corinne MANDIN<sup>8</sup>, Juliette LARBRE<sup>9</sup>, Pierre LEBAILLY<sup>10</sup>, Alexandre NOUGADERE<sup>1</sup>, Pierre PERNOT<sup>11</sup>, Pierre-Yves ROBIC<sup>12</sup>, Nathalie SETA<sup>13</sup>, Delphine TEIGNE<sup>3</sup>, **Olivier BRIAND**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anses ; <sup>2</sup>Laboratoire santé travail environnement (EA3672), Université Victor Segalen Bordeaux 2 ; <sup>3</sup>CNAM-Institut d'hygiène industrielle et de l'environnement ; <sup>4</sup>Inserm, U625, GERHM « Groupe d'Etude de la Reproduction chez l'Homme et les Mammifères » ; <sup>5</sup>Fédération Atmo – ATMO Champagne-Ardenne (ATMO CA) ; <sup>6</sup>CEMAGREF - Unité de recherche « technologies pour la sécurité et les performances des agroéquipements » ; <sup>7</sup>Institut national de veille sanitaire (InVS) ; <sup>8</sup>Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) ; <sup>9</sup>Ineris ; <sup>10</sup>Université de Caen Basse-Normandie - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer François Baclesse ; <sup>11</sup>Fédération Atmo – Airparif ; <sup>12</sup>Fédération Atmo - Observatoire Régional de l'Air en Midi-Pyrénées (ORAMIP) ; <sup>13</sup>Université Paris V - Faculté de pharmacie

## BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

### Fonction

Chef de l'Unité résidus de pesticides, Direction de l'évaluation des risques - Anses

### Formation initiale

Docteur en chimie appliquée à la qualité de milieux

### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

Olivier BRIAND a soutenu sa thèse de doctorat à l'Université de Rennes en 2003 « Influence des facteurs environnementaux et des pratiques agricoles sur les variations spatio-temporelles des niveaux de contamination de l'atmosphère par les pesticides ». Ses travaux ont été récompensés, en 2005, par le prix Le Monde de la Recherche scientifique. Il a depuis occupé les fonctions de chargé de recherche à l'École de la santé publique de Rennes, puis d'ingénieur de recherche à l'École des mines de Douai avant de rejoindre l'Afsset en 2005. Il s'occupe depuis des différentes thématiques relatives aux résidus de pesticides, notamment dans le cadre de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP).

## RÉSUMÉ

### **Introduction**

Le terme « pesticides » tel qu'il est considéré par l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) intègre à la fois les substances et produits phytopharmaceutiques, certaines substances et produits biocides ainsi que certains antiparasitaires à usage humain et vétérinaire.

En mars 2008, le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'ORP (COP'ORP) a confié à un groupe d'experts pluridisciplinaire la réalisation d'un inventaire des données disponibles « des usages à la contamination des milieux et des produits consommés par l'homme » pour évaluer les expositions et les imprégnations de la population aux résidus de pesticides.

### **Méthode**

Le groupe d'étude a réalisé un bilan des connaissances disponibles en matière :

- d'autorisations de mise sur le marché des pesticides, et de retrait des substances,
- d'usages de ces produits aussi bien en milieux agricole, non agricole que domestique, et d'évolutions récentes de ces marchés,
- de surveillance et contrôle de la présence des résidus de pesticides dans les milieux, y compris dans les matrices biologiques (sang, urines, tissus adipeux...) et dans les produits consommés par l'homme.

Les données ont été colligées à partir des résultats d'études menées par différentes équipes de recherche et des travaux réalisés par les Associations agréées pour la Surveillance de la qualité de l'air, par divers organismes publics et agences sanitaires. Les informations contenues dans certaines bases de données ont également été analysées et mises en forme pour une exploitation dans le cadre des travaux du groupe. L'ensemble des informations a été complété par l'audition de groupements d'industriels producteurs de pesticides.

### **Résultats**

Les tonnages globaux de produits phytopharmaceutiques sont disponibles annuellement et certaines données complémentaires permettent de décrire les usages agricoles de pesticides. Des informations sont également disponibles pour les usages non-agricoles (entretien des espaces-verts et jardiniers amateurs par exemple) mais aucune donnée de portée nationale ne permet de documenter les utilisations domestiques de pesticides.

Les expositions alimentaires (denrées alimentaires et eau distribuée) constituent aujourd'hui incontestablement la voie d'exposition de la population la mieux documentée. Mais les expositions aux résidus de pesticides se caractérisent à la fois par la multiplicité des sources mais aussi des voies d'exposition : ingestion, inhalation et contact cutané. L'inventaire de la présence des résidus de pesticides dans les différents compartiments témoignent de la généralisation de la contamination de notre environnement mais aussi de la très grande variété de composés que l'on peut y détecter. Pour autant ces données ne permettent pas à elles seules de documenter les expositions de la population aux résidus de pesticides. Il faut également être en mesure de s'assurer de la représentativité des données disponibles et renseigner les budgets espaces temps des populations. C'est en effet la seule manière d'évaluer la contribution respective de chaque compartiment à l'exposition globale de la population aux résidus de pesticides.

### **Conclusion**

Si ces données sur la contamination des milieux sont indispensables pour évaluer les niveaux d'exposition de la population elles ne peuvent être considérées comme suffisantes. L'exposition est un phénomène complexe qui s'articule autour de nombreuses composantes dont les interactions doivent être étudiées pour être mieux appréhendées. Il s'agit notamment de documenter le passage de niveaux d'expositions environnementales à une dose biologique susceptible d'induire des effets sur la santé.

Les quelques études de ce type conduites à ce jour en France sont pour la majorité limitées à certaines substances, régions ou populations spécifiques et sont rarement couplées aux mesurages environnementaux. Or la caractérisation de l'exposition ne peut s'envisager qu'au travers de l'association de ces deux types de mesures.



## Effets des insecticides sur l'expression génique et la prolifération des lymphocytes T humains

Corinne MARTIN-CHOULY<sup>1</sup>, Claudie MORZADEC<sup>1</sup>, Mélodie BONVALLET<sup>1</sup>, Olivier FARDEL<sup>1,2</sup>, Laurent VERNHET<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de recherche en santé environnement travail (IRSET), EA-4427 Signalisation et réponses aux agents infectieux et chimiques (SeRAIC) - Rennes ; <sup>2</sup>Département HITC, Centre hospitalier universitaire - Rennes

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Professeur, Faculté de pharmacie, Université de Rennes 1

#### **Formation initiale**

Institut de recherche en santé environnement travail (IRSET), EA-4427 SeRAIC  
Docteur en pharmacie

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Au sein de l'IRSET, nous étudions la toxicité cellulaire et moléculaire des contaminants environnementaux chimiques (principalement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les métaux lourds et les pesticides) vis-à-vis des cellules immunitaires humaines. Nous analysons les interactions gènes-contaminants et nous recherchons des biomarqueurs d'intérêt, notamment par la mise en œuvre d'études toxicogénomiques. Ces travaux contribuent à mieux connaître l'impact des contaminants environnementaux sur la santé humaine. Par ailleurs, Laurent VERNHET participe à la commission d'experts spécialisés REACH de l'Anses.

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

Diverses études toxicologiques ont récemment démontré que certains pesticides, notamment des insecticides, présentent des effets immunosuppresseurs *in vivo* chez les rongeurs ou *in vitro* sur différents modèles cellulaires. La plausibilité de ces effets immunotoxiques sur des modèles humains reste cependant à démontrer. Les objectifs de notre étude ont été d'étudier les effets d'insecticides organiques et inorganiques sur le transcriptome global et la prolifération de lymphocytes T humains (LTs) en culture primaire.

#### **Méthode**

Les LTs ont été isolés par sélection négative à partir de concentrés leuco-plaquettaires fournis par l'Établissement français du sang de Rennes. Le transcriptome global des LTs exposés aux insecticides a été réalisé avec des puces à ADN pangénomiques (44 K, Agilent) monocouleur. La prolifération de LTs a été déterminée en quantifiant la liaison à l'ADN de la sonde fluorescente Cyquant.

**Résultats**

Les études transcriptomiques ont été menées sur 6 cultures indépendantes de LTs pré-traités pendant 2 heures avec l'arsenic inorganique (arsénite de sodium, 1  $\mu\text{M}$ ), ou avec un insecticide organique (bifenthrine, carbamate, diazinon ou endosulfan, 10  $\mu\text{M}$ ), puis activés par la phytohemagglutinine (PHA) pendant 72 h. Nos résultats montrent que l'arsénite induit systématiquement dans les 6 cultures un groupe de 40 gènes. L'annotation biologique indique que l'arsénite augmente l'expression de gènes notamment associés à la réponse immunitaire (IL-2, IL-13, LTA, CSF2). L'expression de ces gènes n'est pas induite pour des temps de traitement plus courts. Toutefois, l'arsénite réprime significativement l'expression maximale du gène IL2 au temps 8 h. Parmi les insecticides organiques, seul le carbaryl induit systématiquement plusieurs gènes dans les 6 cultures de LTs. Le carbaryl, le diazinon et l'endosulfan induisent cependant l'expression de 19, 6 et 9 gènes, respectivement, dans 5 cultures sur 6. Ces gènes sont généralement peu associés à la réponse immunitaire.

Nous avons analysé dans un second temps l'influence de la concentration (1-10  $\mu\text{M}$ ) et du temps de traitement en présence de PHA (8-72 h) sur l'expression de 9 gènes régulés par le carbaryl, le diazinon ou l'endosulfan dans au moins 5 cultures de LTs. Nos résultats montrent que l'expression de ces gènes n'est régulée que pour des concentrations au moins égales à 10  $\mu\text{M}$ . En revanche, de nombreux gènes sont régulés par les insecticides (10  $\mu\text{M}$ ) dès 24 h de traitement. Les associations binaire ou ternaire du carbaryl, du diazinon et de l'endosulfan modifient peu les effets géniques des insecticides étudiés seuls.

Enfin, nous avons analysé l'impact des insecticides sur la prolifération des LTs. Nos résultats démontrent que seul l'arsénite (1  $\mu\text{M}$ ) réduit significativement la prolifération des LTs activés par la PHA pendant 96 h. Cependant, les associations binaire ou ternaire de carbaryl, de diazinon et d'endosulfan réduisent significativement la prolifération des LTs lorsque ces insecticides sont utilisés à la concentration de 10  $\mu\text{M}$ .

**Conclusion**

Nos résultats démontrent que l'arsénite présente *in vitro* des effets immunorégulateurs vis-à-vis des LTs humains en culture primaire. En revanche, les différents insecticides organiques étudiés modifient peu la réponse immune. Ils régulent cependant l'expression d'un petit nombre de gènes pouvant refléter leur empreinte génique sur ce modèle cellulaire.

## Estimation de l'exposition aux pesticides et biocides

**Jérémy DE SAINT-JORES, Antony FASTIER**

Anses, Maisons-Alfort

### BIOGRAPHIE DES INTERVENANTS

Jérémy DE SAINT-JORES

**Formation**

Chef de projets scientifiques au sein de l'unité d'exposition santé humaine environnement de la Direction des produits réglementés, Anses

**Formation initiale**

Master en ingénierie de la santé, évaluation des risques santé environnement

**Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Évaluation de l'exposition du travailleur et du grand public dans le cadre de la réglementation des substances et produits biocides et dans le cadre du règlement REACH

Représentation de la France aux réunions techniques européennes pour toutes les questions liées à l'évaluation de l'exposition santé humaine

Participation aux travaux européens sur l'exposition de l'homme aux produits biocide dans le cadre du Human Exposure Expert Group



Anthony FASTIER

### **Formation**

Chef d'unité « évaluation toxicologie des intrants du végétal » de la Direction des produits réglementés, Anses

### **Formation initiale**

Docteur en médecine vétérinaire

### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Évaluation de la toxicologie des préparations et substances actives phytopharmaceutiques dans le cadre de la Directive 91/414/CEE. Estimation de l'exposition a priori lors de l'utilisation des produits. Évaluation a priori des risques liés à l'utilisation des produits. Évaluation des classifications des substances actives phytopharmaceutiques dans le cadre du règlement 1272/2008.

Expert au niveau européen aux PRAPER toxicologiques à l'EFSA. Participation aux projets PERICLES, EAT 2 sur les pesticides et au groupe de travail « Exposition professionnelle en Zones Non Agricoles »

## **RÉSUMÉ**

L'homologation des pesticides (biocides et produits de protection des plantes (PPP)) nécessite une évaluation des risques a priori afin de démontrer que l'utilisation de ces produits n'engendre pas de risque inacceptable pour les compartiments du milieu physique et biologique potentiellement exposés.

L'acceptabilité du risque est définie par des textes européens. L'évaluation est fondée sur la comparaison d'une exposition à une valeur toxicologique de référence également déterminée au niveau européen (Directive 91/414/CEE et règlement (CE) 1107/2009 pour les produits de protection des plantes et Directive 98/8/CE pour les biocides).

Dans cet exposé, seules les expositions humaines seront détaillées, principalement pour les utilisateurs (exposition primaire) et les non utilisateurs (exposition secondaire). Les expositions primaires concernent les applicateurs professionnels et amateurs. Les expositions secondaires pour les PPP concernent les travailleurs, les passants et les résidents. Pour les biocides, il s'agira de toute personne pouvant entrer dans un espace traité ou avec des produits traités.

Dans le cadre des PPP, les estimations sont réalisées en premier lieu à l'aide de modèles prenant en compte les modalités d'application (type de matériel, de culture, concentration en substance active (SA), dilution, etc.) qui ont été élaborés à partir de données expérimentales issues d'études « terrain » représentatives. Lorsqu'un usage n'est pas couvert par ces modèles, ou que l'approche par calcul fondée sur les modèles ne conduit pas à écarter un risque inacceptable, une étude terrain spécifique avec le produit et dans les conditions précises d'utilisation peut être demandée.

Pour les produits biocides, les estimations sont réalisées avec les modèles issus des notes techniques (Technical Notes for Guidance ou TNsG) sur l'exposition de l'homme à ces produits. Les modèles ont été élaborés à partir d'études de terrain représentatives. Ces modèles couvrent l'essentiel des usages des 23 types de produits biocides.

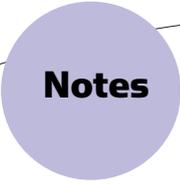
Les expositions secondaires aux produits biocides concernent aussi bien les professionnels que le grand public, y compris les enfants. Les enfants représentent une catégorie particulière de la population générale du fait de leurs comportements notamment pour les enfants en bas âge (1-3 ans qui portent facilement les objets ou leurs mains à la bouche et qui peuvent jouer sur des sols traités).

Les modèles et paramètres utilisés dans les évaluations des risques font l'objet de discussions, mises à jour et harmonisations au niveau communautaire.

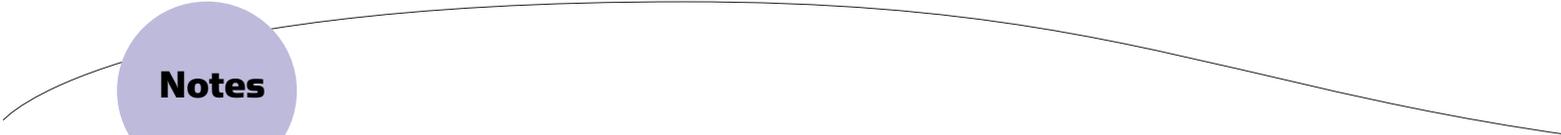
En France, des modèles sont en cours de finalisation pour les usages en serres et pour les utilisations en zones non agricoles.

Des études sont également engagées pour développer des méthodologies permettant d'évaluer le risque lié à des expositions agrégées (même substance pour plusieurs modes de contamination), ou cumulées (mélange de plusieurs substances).

En fonction des usages, l'utilisation croisée de modèles « pesticides » et « biocides » peut être pertinente et complémentaire.



**Notes**





# Posters

## Facteurs de risque de l'environnement rural et maladies allergiques et respiratoires

Isabella ANNESI-MAESANO, Ollivier RAMOUSSE, Denis CAILLAUD

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

DR Inserm, Responsable équipe épidémiologie des maladies allergiques et respiratoires

#### **Formation initiale**

Physique, médecine-santé publique

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Isabelle ANNESI-MAESANO est la coordinatrice scientifique d'études sur les effets de la pollution atmosphérique nationales (Etudes des 6 Villes, ISAAC DOM-TOM, FERMA, ADN...) et internationales (Projet GERIE de la DG-SANCO). De plus, elle est impliquée en tant que coordinatrice locale dans plusieurs projets de recherche visant l'impact de la pollution nationaux (Etude EDEN / GT Maladies allergiques et respiratoires et immunologie, Observatoire de la qualité de l'air intérieur...) et internationaux (Projets HESE, HESEINT, SINPHONIE de la DG-SANCO et MEDALL de FP7).

Entre 2005 et 2008, elle a été présidente de l'Assemblée d'épidémiologie et de médecine du travail de la Société européenne respiratoire. Auparavant, présidente de la Section des maladies respiratoires de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, elle vient d'être élue secrétaire du Groupe d'intérêt aerobiology and air pollution de l'European academy of allergy and clinical immunology. Elle contribue à plusieurs instances d'expertise et d'évaluation nationale et internationale (OMS, CES Air de l'Anses, Conseil scientifique du CSTB, Conseil scientifique du RNSA). Elle est l'auteur de presque 200 publications nationales et internationales et de chapitres de livres dans les différents domaines de l'épidémiologie des maladies allergiques et respiratoires, dont le premier manuel d'épidémiologie respiratoire. Elle est éditeur associé de : European respiratory journal, Int J Tub Resp Dis, BMC Public Health, Therapeutic Medicine, RMR et auparavant d'Allergy.

Elle enseigne l'épidémiologie environnementale respiratoire au sein du Master 2 toxicologie environnement et santé et de l'Ecole doctorale SPSIB de Paris VI et Paris VII.

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

Alors que les effets sanitaires de la pollution atmosphérique de l'extérieur des locaux commencent à être bien documentés, on s'interroge toujours sur l'impact sanitaire des contaminants présents dans l'air intérieur des locaux. Ces polluants sont responsables de symptômes et de maladies irritatifs, allergiques et respiratoires. Dans ce contexte, l'environnement rural est d'un grand intérêt car les allergies y sont rares mais les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) excessives, ces dernières en dépit de la faible prévalence du tabagisme actif. Ces phénomènes pourraient être dus au fait que l'environnement rural est caractérisé par un excès de biocontaminants (poussières végétales, endotoxines, moisissures...) par rapport à l'environnement urbain en raison des activités qui y sont réalisées. Peu sont les données sur la BPCO d'origine non tabagique ayant impliqué des mesures environnementales directes. Ainsi, il est intéressant de réaliser une étude sur la santé allergique et respiratoire en milieu rural avec des mesures environnementales objectives des principaux polluants et considérant des phénotypes intermédiaires (atopie, inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures...) de la maladie.



## Objectifs

L'étude FERMA-adultes vise à :

- estimer la prévalence et la gravité de la BPCO en milieu rural, en se basant sur les données spirométriques, couplées à la symptomatologie et à l'examen clinique ;
- estimer l'exposition des individus aux polluants du milieu rural ;
- mettre en relation les concentrations des contaminants de l'intérieur des habitations et au travail avec la BPCO et les phénotypes intermédiaires ;
- à plus long terme, étudier les interactions de type gène\*environnement (réponse aux polluants et expression des maladies).

## Méthode

L'étude FERMA comporte deux volets, un volet sanitaire et un volet environnemental et à l'intérieur du volet sanitaire deux phases :

- une première phase consistant à réaliser une étude transversale de santé allergique et respiratoire en ciblant un échantillon d'environ 2 000 travailleurs agricoles recrutés par le biais de la médecine du travail de la Mutualité sociale agricole. Ces travailleurs répondront à un questionnaire standardisés.
- une seconde phase de dépistage du TVO réalisée auprès d'environ 200 exploitants agricoles afin d'étudier les liens entre développement de la BPCO et exposition à la pollution atmosphérique.

## Résultats

Le second objectif est à ce jour dépassé car 436 sujets ont déjà répondu à un questionnaire standardisé et réalisé un examen médical complet incluant spirométrie avec bronchodilatation, eNO, eCO, prise de sang pour le dosage des pneumoprotéines, urines, ADN. Parmi eux on trouve des salariés agricoles. Si les conditions le permettent nous voudrions augmenter ce chiffre en incluant d'autres sujets dont des salariés. Le premier objectif, à savoir celui de recueillir des données sur la santé respiratoire et les facteurs y étant associés parmi 2 000 salariés agricoles devrait être atteint d'ici la fin de l'année car la médecine du travail de la MSA d'Auvergne (dirigé par le Dr Ollivier Ramousse) est en train d'envoyer le questionnaire à tous ses salariés agricoles affiliés dans les départements d'intérêt (l'Allier étant le département ayant plus de salariés). Cependant, on s'attend à un taux élevé de refus, car les salariés ont un niveau d'éducation faible. Deux relances seront faites pour augmenter le taux de participation. Par ailleurs, une aide téléphonique pour répondre au questionnaire a été proposée. En février 2011 il est prévu de commencer les mesures environnementales. Les premiers résultats devraient être disponibles à la fin de 2011.

## Conclusion

Des données informatives car basées sur des mesures objectives à la fois de l'environnement et de la santé vont être disponibles sur la santé respiratoire des agriculteurs en connexion avec leur exposition à la pollution atmosphérique de l'intérieur.

## Pour une meilleure évaluation de l'exposition au pollen de cyprès

**Denis CHARPIN**

EA 1784 - Biotoxicologie et mutagenèse de l'environnement, Université de la Méditerranée, IFR 112 - Pôle méditerranéen des sciences de l'environnement

### RÉSUMÉ DU PROJET

L'allergie au pollen de cupressacées (Cupressus, Chamaecyparis, Juniperus, Thuya) se rencontre très fréquemment dans plusieurs régions du globe et notamment autour du bassin méditerranéen. Dans ces régions, les cupressacées représentent plus de 30 % du spectre pollinique annuel. Contrairement aux autres pollinoses, l'ensemble de la population, et pas uniquement les sujets atopiques, peut-être touchée par cette allergie. Les allergologues constatent une importante augmentation des cas.

Le projet est centré sur une meilleure connaissance de l'exposition des populations au pollen de cyprès. La contribution relative des différentes espèces de cupressacées au compte pollinique global ne peut être déterminée à partir de la morphologie des grains de pollen recueillis sur les capteurs en raison de leur grande similitude chez les cupressacées.

Nous proposons de développer des marqueurs moléculaires (ADN) permettant de quantifier les proportions relatives des espèces en analysant le pollen piégé sur les capteurs polliniques (1). Des équations phénologiques issues de modèles seront testées pour une prévision en temps réel des dates de pollinisation (2). Par ailleurs, nous étudierons la pertinence du dénombrement des pollens dans la chevelure en tant que nouvel indicateur de l'exposition pollinique (3).

Nous évaluerons quelle est la pénétration des pollens de cyprès dans l'habitat et quelle est la rémanence de leur activité allergénique (4). Enfin, nous chercherons à réduire l'exposition au pollen grâce à l'étude de l'effet de la taille des haies sur l'intensité de la pollinisation (5). La réalisation du projet fait appel au partenariat entre 4 équipes des secteurs de la santé, de la biologie et de la génétique végétales.

## Association entre l'incidence des leucémies et tumeurs solides de l'enfant et certaines sources d'expositions environnementales. Estimation de l'exposition au trafic routier et aux champs magnétiques dus à la proximité des lignes à haute tension. Méthodes et premiers résultats

**Claire SERMAGE**, Denis HÉMON, Jacqueline CLAVEL

R1U1018/Inserm/UPS, Villejuif

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Ingénieur d'études contractuelle et Doctorante à l'Eq6-U1018 de l'Inserm (Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, équipe de recherche en épidémiologie environnementale des cancers, Dir. J. Clavel)



## **Formation initiale**

Ingénieur en biostatistiques ENSAI

## **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

### *Travaux de recherche*

Chargée d'études pour le programme GEOCAP depuis décembre 2005

### *Mise en place de l'étude*

Construction et validation de l'échantillon témoin en collaboration avec l'Insee ; gestion du géocodage des sujets en collaboration avec la société GEOCIBLE ; construction des indicateurs d'exposition en lien avec les partenaires experts dans les différents domaines de l'environnement étudiés (CEM-EBF en collaboration avec RTE, trafic automobile et pollution de l'air en collaboration avec le CETE, l'Ademe et Airparif) ; analyses des données et publications des articles associés.

## **RÉSUMÉ**

### **Introduction**

L'objectif principal du programme de recherche GEOCAP (GEOlocalisation des Cancers Pédiatriques) est d'étudier l'influence de plusieurs expositions environnementales sur le risque de cancer de l'enfant, et en particulier de leucémie de l'enfant. Dans un premier temps, notre projet se concentre sur les expositions environnementales candidates les mieux documentées :

- proximité de lignes à haute tension et exposition aux champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence;
- proximité des voies de circulation automobile et exposition environnementale au benzène;
- exposition des lieux d'habitation aux radiations ionisantes naturelles, en particulier au radon.

Un objectif secondaire du programme GEOCAP est d'estimer l'exposition de la population générale de moins de 15 ans à ces différents facteurs.

### **Méthode**

L'approche développée consiste à comparer, sur la période 2002-2007, les expositions des 2 800 cas de leucémies de l'enfant diagnostiqués en France métropolitaine au cours de cette période et celles de témoins contemporains représentatifs de la population générale de moins de 15 ans, en utilisant comme indicateur d'exposition la distance entre leur lieu d'habitation et les sources d'exposition, ainsi que les caractéristiques générales de ces sources. La géolocalisation précise des lieux d'habitation et des sources d'exposition permet de déterminer la proximité des sources d'exposition et leurs caractéristiques générales.

Le programme GEOCAP est fondé sur quatre éléments structurants :

- l'utilisation des registres nationaux des cancers de l'enfant (1 700 cas en moyenne par année dont 450 leucémies) ;
- la constitution de groupes témoins de grande taille (5 000 témoins par année), représentatifs de la population d'âge pédiatrique ;
- la géolocalisation et la caractérisation des sources d'exposition ;
- la géolocalisation précise du domicile de chaque sujet.

### **Résultats**

L'échantillon témoin est représentatif de la population pédiatrique française en termes de répartition spatiale par département, d'âge, de nombre d'enfants de moins de quinze ans dans le foyer et de caractéristiques socio-économiques des communes : tranche d'unité urbaine, revenu médian, proportion de résidents vivant dans une HLM, proportions de résidents propriétaires, nombre moyen de personnes par pièce, proportions de bacheliers dans la population de plus de quinze ans, proportion d'ouvriers dans la population active et taux de chômage.

Une géolocalisation très précise a été obtenue pour tous les sujets de l'étude : 80 % des adresses sont géocodées avec une incertitude de 15 m et 98 % ont une incertitude de 100 m ou moins. Environ 2 % des témoins résident à moins de 200 m d'une ligne à haute tension aérienne.

Nous avons dérivé une exposition potentielle aux CEM-EBF à partir de la distance aux lignes aériennes, groupée en 5 catégories : à plus de 0.4  $\mu$ T, entre 0.4 et 0.3  $\mu$ T, entre 0.3 et 0.2  $\mu$ T, entre 0.2 et 0.1  $\mu$ T et < 0.1  $\mu$ T. Environ 0.3 % des témoins résident dans une zone potentiellement exposée à plus de 0.4  $\mu$ T.

Concernant l'exposition au trafic routier des sujets : dans l'échantillon témoin, 12 % des sujets ont une route principale à moins de 200 m et 72 % n'ont pas de route principale à moins de 500 m.

## Conclusion

Suite à ces premiers résultats, l'analyse de l'association entre ces indicateurs et l'incidence des leucémies de l'enfant sera suivie d'une deuxième approche complémentaire qui consistera à estimer par modélisation le niveau d'exposition des sujets.

## Les produits de nettoyage en sprays à usage domestique et l'asthme dans l'étude EGEA

**Nicole LE MOUAL**<sup>1,2</sup>, Raphaëlle VARRASO<sup>1,2</sup>, Valérie SIROUX<sup>3</sup>, Oriane DUMAS<sup>1,2</sup>, Pierre CARTERON<sup>1,2</sup>, Rachel NADIF<sup>1,2</sup>, Isabelle PIN<sup>3,4</sup>, Jan Paul ZOCK<sup>5</sup>, Francine KAUFFMANN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Equipe d'épidémiologie respiratoire et environnementale, CESP Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, U1018, Inserm - Villejuif ; <sup>2</sup>Université Paris Sud 11, UMRS 1018 - Villejuif ; <sup>3</sup>Inserm U823, Université Joseph Fourier - Grenoble ; <sup>4</sup>CHU - Grenoble ; <sup>5</sup>Centre de recherche en épidémiologie environnementale (CREAL) - Barcelone

## BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

### Fonction

Ingénieur de recherche, Inserm CESP 1018 - Villejuif

### Formation initiale

PhD, Doctorat de santé publique, spécialité épidémiologie, Université Paris XI, Titre : épidémiologie des risques professionnels dans les pathologies respiratoires obstructives, Directrice de thèse : F. Kauffmann, 2005

D.E.S.S. de Méthodologie et statistique en recherche biomédicale, Université Paris XI, 2001

D.I.U. Toxicologie clinique et industrielle, Université Paris VII, 2000

D.U. Statistique et sciences de la vie option épidémiologie, Université Paris XI, 1994

D.U.T. Statistiques, IUT de Vannes (56), 1983

### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

#### Travaux de recherche

Étude du rôle des expositions professionnelles dans les maladies respiratoires avec un intérêt pour les aspects méthodologiques d'estimation des expositions (nuisances asthmogènes, personnels hospitaliers). Ces travaux ont montré l'importance de prendre en compte le biais de sélection au travail dans l'asthme et une association forte entre les expositions professionnelles aux asthmogènes et la sévérité de l'asthme.

#### Activités d'expertise

InVS, étude Agrican, critique d'articles pour des revues internationales

#### Collaborations internationales

Canada, Espagne, Pays-Bas



## RÉSUMÉ

### Introduction

Les personnels de ménage ont un risque augmenté d'asthme [Zock JP *et al.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010]. Les activités domestiques de ménage pourraient aussi être un facteur de risque de l'asthme. Jusqu'ici une seule étude a montré une association forte entre l'utilisation fréquente de sprays lors du ménage à domicile et l'asthme de l'adulte.

### Objectif

Le but de notre analyse est d'étudier l'association entre l'exposition domestique aux produits de nettoyage en sprays avec l'activité, la sévérité et le contrôle de l'asthme, séparément chez les hommes et les femmes.

### Méthode

L'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) est une enquête cas-témoins, combinée à une étude de membres de la famille des cas recrutés en consultation de pneumologie ou d'allergologie entre 1991 et 1995. Lors du suivi réalisé en 2003-2007, l'exposition aux produits de nettoyage à domicile a été estimée à partir de la déclaration des sujets chez 1 412 adultes (803 non asthmatiques ; 500 asthmatiques actuels (crise ou traitement dans les 12 derniers mois), 109 asthmatiques en rémission ; 728 femmes ; 44 ans en moyenne ; 50 % de non fumeurs vie). Les symptômes de type asthmatique ont été relevés par un questionnaire standardisé et le score de symptômes proposé par Pekkanen *et al* (Eur Respir J 2005) a été calculé. A partir des recommandations cliniques internationales GINA (Global INitiative for Asthma), les 500 asthmatiques actuels ont été classés, selon 2 définitions de la sévérité reflétant l'état de fond (56 % d'asthme intermittent (44 % de persistant) ; 29 % d'asthme sévère (71 % non sévère), GINA 2004), et selon le contrôle de l'asthme reflétant l'activité récente de la maladie (55 % d'asthme partiellement ou non contrôlé, GINA 2006). L'étude des associations entre l'exposition domestique et le score de symptômes a porté sur les 1 412 adultes. L'étude des associations entre l'exposition domestique et l'asthme actuel, la sévérité et le contrôle a porté sur 1 303 adultes (asthmes en rémission exclus). Les associations entre l'utilisation de sprays et l'asthme actuel, le score de symptômes, la sévérité et le contrôle ont été évaluées par régression logistique avec prise en compte de la dépendance familiale ou par régression logistique nominale, après ajustement sur l'âge et le tabac.

### Résultats

Les hommes ont moins fréquemment déclaré effectuer les tâches ménagères hebdomadaires que les femmes tant pour le ménage (38 vs 77 %,  $p < 0,0001$ ) que pour l'utilisation de sprays (27 vs 48 %,  $p < 0,0001$ ). Chez les femmes, des associations positives et significatives ont été observées entre l'utilisation hebdomadaire d'au moins 2 sprays (vs pas d'utilisation hebdomadaire) à domicile et un score de symptômes élevé ( $\geq 2$  symptômes, OR[95 % IC]=2.4[1.5-3.7] ; 1 symptôme, OR=1.2[0.7-1.9]), l'asthme actuel (1,7[1,1-2,5]), un asthme persistant ou sévère (1,9[1,2-3,2] et 2,2[1,2-3,9] respectivement) et pour un asthme partiellement ou non contrôlé (2,0[1,2-3,2]). Des OR intermédiaires ont été observés pour l'asthme intermittent ou moins sévère et l'asthme contrôlé, par comparaison aux non asthmatiques. Chez les hommes, qui étaient très peu nombreux à utiliser plus d'un spray par semaine, aucune association n'a été mise en évidence.

### Conclusion

Nos résultats suggèrent un rôle néfaste d'une utilisation domestique hebdomadaire d'au moins deux sprays pour l'asthme, la sévérité et le contrôle de l'asthme chez les femmes.

## L'environnement des élevages porcins peut-il être contaminé par *Streptococcus suis* ?

Typhaine POEZEVARA<sup>1</sup>, Anne-Marie POURCHER<sup>2</sup>, Isabelle KEMPF<sup>1</sup>, Marcelo GOTTSCHALK<sup>3</sup>,  
Corinne MAROIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anses - Ploufragan ; <sup>2</sup>CEMAGREF - Rennes ; <sup>3</sup> Faculté de médecine vétérinaire - Saint-Hyacinthe - Québec (Canada)

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

#### Fonction

Chargée de projet

#### Formation initiale

Doctorat en sciences biologiques - discipline : « écologie microbienne » (2001) Université Claude Bernard Lyon (69)  
Sujet de thèse : épidémiologie des mycoplasmoses aviaires, application et intérêts des méthodes d'amplification génique

#### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

##### Travaux de recherche

De 2001 à 2003 : mise au point de techniques de détection de *Streptococcus suis* chez le porc et étude épidémiologique de l'infection en élevage

De 2004 à 2007 : étude de la pathologie respiratoire chez le porc à l'engrais (responsable du volet « bactériologique »)

Depuis 2008 : poursuite des travaux sur la pathologie respiratoire chez le porc et évaluation du danger que représentent les infections à *S. suis* pour l'Homme

##### Valorisations scientifiques

- 21 articles scientifiques publiés dans des périodiques internationaux
- 39 communications orales et 30 communications affichées

## RÉSUMÉ

### Introduction

*Streptococcus suis* induit des pathologies graves chez le porc (septicémie, méningite, arthrites). *S. suis* est également un agent de zoonose pour les personnes en contact avec des porcs infectés ou des produits dérivés et peut provoquer ainsi des pathologies humaines graves (méningite, endocardite ou septicémie pouvant être fatale). *S. suis* peut contaminer le porc et l'Homme par voie cutanée, lors de blessures, mais la bactérie peut également être transmise par voie orale ou nasale. Sa survie, pendant plusieurs jours, dans les poussières et les fèces a été montrée. Cependant, le rôle de l'environnement des animaux comme vecteur de la bactérie n'est pas connu. L'objectif de l'étude était d'évaluer le niveau de contamination par *S. suis* de l'environnement des porcs en élevage afin d'estimer le risque encouru par les éleveurs.

### Méthode

Dans 25 élevages « naisseur-engraisseur », *S. suis* a été recherchée 1) chez 30 porcs en engraissement : au niveau des amygdales, 2) dans le milieu de vie des porcs : dans des poussières sédimentaires, bioaérosols et déjections et 3) dans un effluent d'élevage : le lisier brut ou traité. Au total, 705 prélèvements biologiques et 405 échantillons d'origine environnementale ont été analysés par PCR en temps réel. Les échantillons révélés positifs par PCR ou non analysables par PCR (du fait de la présence d'inhibiteurs d'amplification) ont également été analysés à l'aide d'une méthode bactériologique, développée dans le cadre de cette étude, associant une technique d'immuno-capture à l'aide de billes magnétiques, un milieu de culture sélectif et la méthode du Nombre le Plus Probable.

Cette nouvelle méthode bactériologique complexe permet à la fois l'isolement de *S. suis* et la quantification des cellules de *S. suis* viables cultivables. La sensibilité de cette méthode s'est révélée être semblable à celle de la PCR.



### Résultats

Les analyses PCR ont révélé que, dans 68 % des élevages suivis (17/25), au moins un porc contrôlé hébergeait de l'ADN de *S. suis* au niveau des amygdales. Les fréquences de portage variaient en fonction des élevages de 3,3 % à 76,7 %. Les quantités moyennes de *S. suis* mises en évidence variaient de  $2,05 \times 10^2$  à  $3,18 \times 10^6$  équivalents génomes (ou bactéries)/mL.

Dans 32 % des élevages suivis (8/25), de l'ADN de *S. suis* a été mis en évidence dans le milieu de vie des porcs : à partir d'échantillons de poussière sédimentaire, de bioaérosol ou de déjections. Les quantités de *S. suis* détectées variaient de 6 à  $5 \times 10^4$  équivalents génomes/mL.

Des cellules de *S. suis* viables et cultivables ont été isolées dans l'environnement de 9 élevages (36 %) à partir de 15 prélèvements de différentes natures : poussière, bioaérosol, déjections, lisier. Les quantités de cellules de *S. suis* viables et cultivables déterminées par la méthode NPP variaient de  $5 \times 10^1$  à  $5 \times 10^3$  cellules/mL de prélèvement.

### Conclusion

L'isolement de *S. suis* à partir de prélèvements de lisier et de plusieurs échantillons de déjections, de poussières sédimentaires et de bioaérosols démontre sa diffusion dans un état « viable » dans l'environnement immédiat du porc et dans l'environnement de l'élevage. Notre étude met donc en évidence l'exposition des éleveurs à un environnement contaminé par *S. suis*.

## Contribution des expositions professionnelles aux inégalités sociales d'incidence des cancers respiratoires

Gwenn MENVIELLE<sup>1</sup>, Diane CYR<sup>1</sup>, Sophie PAGET-BAILLY<sup>1</sup>, Isabelle STUCKER<sup>2</sup>, Danièle LUCE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Équipe épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé, CESP, Inserm U1018, Villejuif ; <sup>2</sup>Équipe épidémiologie environnementale des cancers, CESP, Inserm U1018, Villejuif

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

#### Fonction

Chercheur Inserm U1018, équipe épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé

#### Formation initiale

Thèse de santé publique, Paris XI

#### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

Travaux de recherche, étude de la contribution des expositions professionnelles aux inégalités sociales d'incidence du cancer. Mes travaux ont porté sur le cancer du poumon chez les hommes, à partir des données de la cohorte EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

### RÉSUMÉ

L'ensemble du projet permettra d'améliorer la compréhension du rôle des expositions professionnelles dans les inégalités sociales d'incidence pour les cancers respiratoires (poumon et voies aérodigestives supérieures). Pour cela, il est important de caractériser au mieux l'association entre exposition à des cancérigènes et survenue du cancer. Un sous-volet de ce projet, préalable à l'objectif principal, visera donc à mieux comprendre l'étiologie des cancers respiratoires et sera d'étudier les interactions possibles entre consommation d'alcool et exposition professionnelle pour les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS).

Ce projet s'appuie sur les données de l'étude Icare, une large étude cas-témoins multicentrique en population générale. Le recueil des données s'est terminé en septembre 2007. L'étude inclut 2 962 cancers du poumon, 2 417 cancers des VADS et 3 556 témoins. Des informations détaillées ont été collectées sur les caractéristiques sociodémographiques (niveau d'études, statut marital), les différentes périodes de consommation de tabac et d'alcool (en distinguant différents types d'alcool), la totalité des emplois exercés pendant la vie active et les expositions professionnelles. Pour chaque emploi occupé, des renseignements ont été recueillis sur l'activité et la production de l'entreprise ainsi qu'une description des tâches effectuées (nature, fréquence, matériel utilisé) et une description de l'environnement de travail.

Le nombre élevé de cas de cancers féminins offrira l'opportunité de conduire des analyses séparément chez les hommes et les femmes, les études sur les cancers respiratoires étant souvent restreintes aux hommes pour des questions de puissance. Cela permettra de prendre en compte les facteurs de risque de la façon la plus précise possible, les expositions professionnelles, les conditions de travail ou les niveaux de consommation de tabac ou d'alcool variant fortement en fonction du sexe.

Les analyses seront conduites séparément pour les cancers du poumon et les cancers des VADS. Les différentes localisations des cancers des VADS (cavité buccale, larynx, pharynx) et les types histologiques pour le cancer du poumon seront aussi étudiés séparément. Plusieurs indicateurs seront utilisés pour décrire les inégalités sociales (niveau d'études, catégorie socioprofessionnelle basée sur la première profession, la dernière profession ou celle exercée le plus longtemps, mobilité sociale). La consommation d'alcool sera prise en compte sous forme d'une variable continue ou en classe. Les expositions professionnelles seront quantifiées à l'aide de divers indicateurs : un indicateur dichotomique exposé/jamais exposé, un indicateur de durée, de fréquence ou d'intensité de l'exposition, ou un indice combinant ces différentes dimensions.

### Etat d'avancement

La première année a été consacrée à l'évaluation des expositions professionnelles à l'aide de matrices emploi-exposition, d'algorithmes et d'évaluation au cas par cas. On dispose actuellement des expositions à l'amiante et aux fibres minérales artificielles. Par ailleurs, des matrices emploi-exposition sont disponibles pour les solvants pétroliers ou chlorés et la silice. Les analyses portant sur l'étude des interactions entre consommation d'alcool et expositions professionnelles sont en cours.

## Impact de la pollution atmosphérique d'origine automobile (PAA) sur l'incidence des problèmes respiratoires et allergiques chez l'enfant : étude de la cohorte PARIS

Fanny RANCIERE<sup>1,2</sup>, Lydia NIKASINOVIC<sup>1</sup>, Jocelyne JUST<sup>1,3</sup>, **Isabelle MOMAS<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Université Paris Descartes, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Laboratoire santé publique et environnement EA 4064 - Paris ; <sup>2</sup> Mairie de Paris, Direction de l'Action sociale de l'enfance et de la santé, Cellule cohorte - Paris ; <sup>3</sup> Assistance publique-hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Trousseau-La Roche Guyon, Centre de l'asthme et des allergies - Paris

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

#### Fonction

Professeur des universités

#### Formation initiale

Doctorat en pharmacie ; doctorat en épidémiologie ; agrégation de l'enseignement supérieur



## **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

### *Recherche*

Etude de l'association entre exposition des individus aux polluants et effets sur la santé, par une démarche épidémiologique

### *Expertises*

- Vice-présidente du Haut conseil de la santé publique (2007-2010)
- Présidente du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002) et de sa section « Milieux de vie » (2000-2006)
- Co-présidente des commissions d'orientation et d'évaluation à mi-parcours du premier Plan national santé environnement
- Membre des conseils scientifiques de l'Anses et de l'InVS

### *Activités internationales*

Membre du réseau GA<sub>2</sub>LEN et du programme MedALL

## **RÉSUMÉ**

### **Contexte**

La prévalence des maladies allergiques respiratoires a augmenté ces dernières décennies. Leur étiologie reste cependant mal connue. L'influence du mode et du cadre de vie est évoquée. S'agissant des pollutions atmosphériques ambiantes, si leur contribution à l'exacerbation de ces pathologies est bien documentée, leur rôle dans la genèse de ces maladies n'est pas clairement établi. En particulier, se pose la question du rôle de la pollution atmosphérique d'origine automobile (PAA), notamment chez les jeunes enfants du fait de leur plus grande vulnérabilité.

### **Objectif**

Notre objectif est d'étudier l'impact de l'exposition à la PAA sur l'incidence de symptômes respiratoires et allergiques chez les enfants de la cohorte de naissances Paris au cours de leurs quatre premières années de vie ainsi que sur l'incidence d'un asthme diagnostiqué à l'âge de 7 ans.

### **Méthode**

Parmi les 3 840 enfants inclus dans la cohorte entre février 2003 et juin 2006, l'étude portera sur ceux qui auront continué à participer au suivi au moins jusqu'à 4 ans et sur ceux dont les parents accepteront un bilan médical à l'âge de 7 ans.

Les auto-questionnaires régulièrement renseignés par les parents à 1, 3, 6, 9, 12, 18 mois, 2, 3 et 4 ans permettent de déterminer la survenue précoce ou tardive de signes cliniques évocateurs d'asthme (sifflements, toux sèche nocturne, essoufflements, réveil par gêne respiratoire), de réactions allergiques, de manifestations cutanées, ainsi que leur caractère récurrent ou non, à la recherche de phénotypes cliniques. Le diagnostic d'asthme, allergique ou non, est porté à l'issue du bilan clinico-biologique de 7 ans mis en place spécifiquement et qui comprend un interrogatoire des parents, un examen clinique, des explorations fonctionnelles respiratoires spirométriques, la mesure de la fraction de NO dans l'air expiré, des tests cutanés allergologiques et le dosage dans le sang de différents marqueurs de l'allergie (IgE, éosinophiles).

L'exposition à la PAA cumulée pour la première année de vie, la durée de suivi ou jusqu'à la date de survenue des symptômes étudiés, est évaluée individuellement par un modèle de dispersion de polluants traceurs du trafic routier (indice ExTra) pour les oxydes d'azote, intégrant pour chaque enfant les différents lieux de vie fréquentés (domicile, lieu de garde/école).

L'étude de l'association entre exposition au trafic et incidence/prévalence des symptômes et diagnostics retenus se fera par analyse multivarié, par modèles de régression logistique et de Cox, après ajustement sur les variables pertinentes (variables décrivant l'évolution du mode et du cadre de vie des enfants au fil des différents questionnaires).

## Avancement des travaux

L'évaluation de l'exposition individuelle des enfants à la PAA est en cours. Le calcul de l'indice ExTra nécessite en effet de nombreuses données, topographiques et d'intensité de trafic, qui font actuellement l'objet d'un recueil à l'aide du Système d'information géographique (SIG) de la ville de Paris, et auprès des municipalités et des communautés d'agglomération pour la petite couronne.

Une fois ces données collectées, le croisement avec les variables sanitaires relatives aux quatre premières années des enfants sera effectué.

## Caractérisation de l'exposition aux éthers de glycol d'un échantillon de population générale du Nord-Pas-de-Calais par biométrie urinaire

**Catherine NISSE**<sup>1,2,3</sup>, Ariane LEROYER<sup>1,2,3</sup>, Laurence LABAT<sup>4</sup>, Betty DEHON<sup>4</sup>, Michel LHERMITTE<sup>4,5</sup> et les Centres d'examens de santé du Nord-Pas-de-Calais<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Université Lille Nord de France – Lille ; <sup>2</sup>UDSL, Département universitaire de médecine et santé au travail – Lille ; <sup>3</sup>CHU de Lille, Pôle de santé publique – Lille ; <sup>4</sup>CHU de Lille, Laboratoire toxicologie et génopathies, Hôpital Calmette – Lille ; <sup>5</sup>UDSL, Département toxicologie, santé publique, environnement – Lille ; <sup>6</sup>Centres d'examens et de prévention pour la santé de Lille, Roubaix, Tourcoing, Dunkerque, Douai, Valenciennes, Cambrai

## BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

### Fonction

Maitre de conférences – Praticien hospitalier dans le département de médecine et santé au travail de l'Université de Lille 2 et le Service de pathologie professionnelle et environnement du CHRU de Lille

### Formation initiale

Docteur en médecine, Docteur en toxicologie, spécialiste de médecine du travail

### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

Nos activités en santé environnement travail comportent des tâches d'enseignement en toxicologie professionnelle et environnementale, des missions cliniques dans le cadre de consultations de pathologie professionnelles, des missions d'expert (VLEP et VLB, Afsset). Nos axes de recherche portent sur le développement des connaissances en biométrie des expositions professionnelles ou environnementales (métaux, HAPs, COV...) et sur l'identification de pathologies en rapport avec des expositions professionnelles ou environnementales (études transversales ou cas-témoins).

## RÉSUMÉ

### Introduction

Les éthers de glycol entrent dans la composition de très nombreux produits industriels, domestiques, cosmétiques ou médicaments. Les effets sur la reproduction sont préoccupants pour certains, justifiant des mesures de restriction d'usage. L'exposition de la population tant professionnelle que générale a évolué au fil des dernières décennies aussi bien en terme de type de molécules (limitation des dérivés éthyléniques et développement des propyléniques) que de niveau d'exposition. La connaissance du profil d'exposition actuel est donc importante pour identifier les secteurs à risque et définir les priorités d'action pour la maîtrise des risques sanitaires. Les acides alkoxyacétiques, métabolites urinaires incriminés dans la toxicité des éthers de glycol sont de bons indicateurs d'exposition. L'interprétation des résultats en milieu professionnel et les actions qui en découlent en matière de prévention peuvent être élaborées à partir de valeurs limites d'exposition proposées ou des données de la population générale pour juger de l'importance du niveau d'exposition professionnel.



### Méthode

Cette étude comporte le dosage de 8 métabolites urinaires d'éthers de glycol (acides méthoxyacétique=MAA, éthoxyacétique=EAA, 2-méthoxypropionique=MPA, propoxyacétique=PAA, butoxyacétique=BAA, phénoxyacétique=PhAA, 2,2-méthoxyéthoxyacétique=MEAA, 2,2 éthoxyéthoxyacétique=EEAA) sur 120 échantillons de volontaires issus de la population générale en âge de travailler dans le Nord-Pas-de-Calais (20-59 ans), recrutés dans les Centres d'exams de santé, selon la technique des quotas pour respecter la répartition en sexe, âge, CSP, tabagisme, de la population du Nord-Pas-de-Calais (d'après les données de l'Insee). Un questionnaire recueille les informations personnelles et professionnelles.

### Résultats

Des traces de tous les métabolites sont détectables dans plus de 98 % des échantillons à l'exception du MPAU (70 %). Le PhAAU est quantifiable dans 85 % des échantillons, le MAAU dans 55 %, l'EEAAU dans 45 %, le BAA dans 12 %, le EAA et le MEAA dans moins de 5 %, le MPAU et le PAAU ne le sont jamais. Les valeurs des 95<sup>e</sup> percentiles et valeurs maximales retrouvées sont respectivement 0,13 et 0,22 mg/l pour le MAAU, 17,54 et 80 mg/l pour le PhAAU, 1 et 5,2 mg/l pour le EEAAU et 0,1 et 1,3 mg/l pour le BAAU, < LDQ et 0,15 mg/l pour l'EAAU, < LDQ et 0,21 mg/l pour l'MEAAU. Des liens sont mis en évidence entre exposition rapportée aux peintures et solvants et BAA, aux peintures et MAA, aux solvants et EEAA et aux cosmétiques (crèmes) et PhAA.

### Conclusion

Cette étude descriptive transversale apporte des informations sur le profil actuel d'exposition aux éthers de glycol dans la population générale. L'évaluation du niveau de base est en effet indispensable pour interpréter les résultats observés sur des populations exposées soit professionnellement, soit par le biais de situations environnementales spécifiques ou dans le cadre d'intoxications.

## Evaluation *in vitro* de l'impact de polluants aériens sur l'intégrité et les fonctions de l'épithélium respiratoire. Exemple du formaldéhyde

Pierre Edouard KASTNER, Anne CASSET, **Françoise PONS**

Laboratoire de conception et application de molécules bioactives, UMR 7199 CNRS - Université de Strasbourg, Faculté de pharmacie

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

#### Fonction

Professeur des universités, Laboratoire de conception et application de molécules bioactives, UMR 7199 CNRS/Université de Strasbourg, Faculté de pharmacie

#### Formation initiale

Doctorat de l'Université des sciences et techniques du Languedoc - Montpellier II

Post-Doctorat au National Heart and Lung Institute - Londres, UK

Post-Doctorat au sein des Laboratoires Sandoz - Vienne, Autriche

ATER à l'Université Louis Pasteur - Strasbourg

Maître Conférences en toxicologie à l'Université Louis Pasteur - Strasbourg I

## Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

### Recherche

Rôle des polluants de l'environnement intérieur (endotoxines, formaldéhyde, dioxyde d'azote) ou industriel (nanoparticules manufacturées industrielles) dans la survenue et la sévérité de l'asthme allergique  
Approche expérimentale *in vivo* chez la souris et *in vitro* dans des modèles cellulaires humains  
Production scientifique : 40 publications dans des revues internationales ; 11 revues et chapitres de livre ; 20 séminaires/conférences sur invitation ; 47 communications aux congrès

### Autres activités

Membre du CES « Air » de l'Afsset (2005-2007) - Expertise de projets de recherche ou de demandes d'allocations - Membre du comité régional de l'APPA Alsace

## RÉSUMÉ

### Introduction

L'épithélium respiratoire est une cible majeure des polluants de l'air. Le formaldéhyde (HCHO) est largement utilisé dans la fabrication de produits de consommation courante, tels que les matériaux d'ameublement, les peintures ou les cosmétiques. Ainsi, le HCHO est un polluant fréquemment retrouvé dans les environnements industriels et domestiques. L'objectif de notre travail de recherche a été d'évaluer l'impact toxicologique du HCHO sur l'épithélium bronchique dans un modèle cellulaire humain.

### Méthode

Dans ce travail, les lignées de cellules épithéliales bronchiques, Calu-3 et 16HBE, ont été incubées pendant 30 min ou 24 h en présence de concentrations croissantes de HCHO (70-7000  $\mu\text{M}$ ) ajouté au milieu de culture cellulaire. La viabilité, la nécrose et l'apoptose des cellules, leur capacité à produire des radicaux libres de l'oxygène ou de libérer des cytokines, ainsi que la résistance électrique trans-épithéliale (TEER) des monocouches cellulaires en réponse au HCHO ont été mesurées à 24 h.

### Résultats

Les expositions de 30 min au HCHO ont eu un effet limité sur la viabilité des cellules Calu-3 et 16HBE, quelle que soit la concentration en HCHO, alors que des expositions de 24 h à 1 400  $\mu\text{M}$  HCHO, et plus, ont induit une mort cellulaire importante, accompagnée d'une nécrose et d'une production d'espèces réactives de l'oxygène. A une plus faible concentration (350  $\mu\text{M}$ ), le HCHO a été capable d'induire l'apoptose des cellules, comme mesurée sur la lignée cellulaire Calu-3. Dans les cellules Calu-3, les expositions de 30 min au HCHO ont également provoqué une inhibition dose-dépendante de la production, basale et induite par les lipopolysaccharides, d'interleukine-6 et d'interleukine-8. De plus, le HCHO a réduit de façon dose- et temps-dépendante la TEER des monocouches de cellules Calu-3.

### Conclusion

Ce travail met en évidence que les polluants de l'air, tel le formaldéhyde, altèrent l'intégrité et les fonctions de l'épithélium respiratoire de façon dose et temps-dépendante.

Ce travail est financé par l'Ademe, Anses, CNRS, Meedem, UdS, région Alsace et REALISE.



## Estimation en population générale des expositions aux éthers de glycols liées aux activités de bricolage

Claire SEGALA<sup>1</sup>, Vincent NEDELLEC<sup>2</sup>, Monique MATHIEU-NOLF<sup>3</sup>, Christine CÉZARD<sup>3</sup>, Marie-Thérèse GUILLAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SEPIA-Santé – Baud ; <sup>2</sup>Vincent Nedellec conseil – Villennes-sur-Seine ; <sup>3</sup>Unité de toxicologie domestique du CHU de Lille/Centre antipoison – Lille

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Médecin épidémiologiste, Responsable scientifique de SEPIA-Santé

#### **Formation initiale**

Doctorat en médecine, Master of Public Health, spécialiste de santé publique

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Depuis 20 ans, Claire SÉGALA a une pratique exclusive de l'épidémiologie, d'abord au sein de l'équipe Iserm de F. Neukirch, puis au sein du bureau d'études SEPIA-Santé qu'elle a créé et où elle a mené de nombreuses études épidémiologiques soit dans le cadre de projets de recherche en partenariat avec des équipes de recherche publique, soit suite à des appels d'offre. Ces compétences s'appliquent en premier lieu à la conception des protocoles d'études épidémiologiques et à la rédaction de travaux de synthèse bibliographiques. Elle fait partie du Conseil scientifique du programme ERPURS.

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

Les objectifs du projet sont d'estimer dans la population française l'exposition aux éthers de glycol contenus dans les produits de bricolage. Sont présentés ici, les enquêtes postale, et téléphonique ayant pour but d'estimer la fréquence, le temps d'utilisation des produits de bricolage et de connaître leur composition en éthers de glycol, puis le choix raisonné de modèles permettant d'estimer l'exposition respiratoire et cutanée à partir d'informations simples obtenues par questionnaires.

#### **Méthode**

##### *Enquête postale*

Un échantillon représentatif de 14 308 adresses a été tiré au sort après stratification sur les 5 zones téléphoniques et la taille d'unités urbaines. Le questionnaire renseignait sur les principales caractéristiques socio-économiques, la fréquence des activités de bricolage, les catégories de produits utilisés dans les 12 derniers mois (32 catégories susceptibles de contenir des éthers de glycol), les précautions prises, les problèmes de santé, la taille et le poids.

*Enquête téléphonique* auprès des personnes ayant utilisé au moins un produit avec éther de glycol. Le questionnaire porte pour chaque produit, sur la marque, le nom exact, le volume type d'emballage, l'enseigne, et pour la dernière utilisation : masse de produit utilisé, temps passé, superficie de la surface traitée.

##### *Modélisation des expositions*

Une recherche systématique dans les bases de données scientifiques et techniques a permis d'identifier quatre modèles pour l'exposition respiratoire (3 de l'US EPA, 1 du RIVM), et deux pour l'exposition cutanée (via le coefficient de perméabilité à la vapeur ou le pourcentage d'exposition cutanée par rapport à l'exposition totale). Les données de huit études expérimentales ont été utilisées pour tester la capacité des modèles à reproduire les observations.

## Résultats

### Enquête postale

Le taux de réponse est proche de 22 % avec surreprésentation des hommes, dont 2 166 adultes de 18 à 60 ans. Le nombre de produits utilisés est important : médiane de 13 pour les hommes et de 7 pour les femmes. Les peintures sont de loin des produits les plus utilisés (autour de 70 %), puis viennent les nettoyants pour peintures, la colle à bois, les sous-couches, les dégriffants-lubrifiants, tous produits pouvant contenir des éthers de glycol.

### Enquête téléphonique

Sur les 62 premiers questionnaires exploités, 30 produits (hors génériques) ont été identifiés, 25 dont les quantités d'éthers de glycol étaient connues à partir des bases de données toxicologiques et 5 qui nécessitaient des recherches complémentaires.

### Modélisation des expositions

Les modèles testés pour la voie respiratoire donnent des résultats similaires. Le modèle ConsExpo du RIVM est retenu dans notre étude en raison d'un meilleur accès à ses équations de base et de son utilisation au niveau européen pour définir les valeurs limites de concentrations dans les produits domestiques. Pour les expositions cutanées, la modélisation *via* le coefficient de perméabilité cutanée sera préférée car les résultats sont plus proches des données expérimentales.

## Conclusion

Le travail préalable sur la modélisation des expositions a permis d'identifier les variables à renseigner lors de l'enquête téléphonique : quantité du produit (en litre), durée d'utilisation (heure), taille de la pièce (en m<sup>2</sup>), type de ventilation (naturelle, VMC, autres). Les résultats de l'enquête téléphonique, une fois exploités, vont permettre de réaliser les estimations quantitatives de l'exposition aux éthers de glycol.

## EDEN-Air-plus : exposition des femmes enceintes aux polluants atmosphériques et conséquences sur la santé

Johanna LEPEULE<sup>1,2</sup>, Regina HAMPEL<sup>3</sup>, Fabrice CAÏNI<sup>4</sup>, Julien GALINEAU<sup>5</sup>, Agnès HULIN<sup>4</sup>, Vladislav NAVEL<sup>4</sup>, Sébastien BOTTAGISI<sup>1</sup>, Annette PETERS<sup>3</sup>, Marie-Aline CHARLES<sup>6</sup>, Rémy SLAMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Equipe d'épidémiologie environnementale, Inserm, Institut Albert Bonniot (U823) - Grenoble ; <sup>2</sup> Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health - Boston ; <sup>3</sup>Helmholtz Center Munich, German Research Center for Environmental Health, Munich - <sup>4</sup>Atmo Poitou-Charentes - La Rochelle ; <sup>5</sup>AirLor - Vandœuvre-lès-Nancy ; <sup>6</sup>CESP, Inserm U1018 - Villejuif et Equipe mixte Inserm-INED - Paris

## BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

### Fonction

Responsable de l'équipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la fertilité et la reproduction humaines, Centre de recherche Inserm-Université de Grenoble, Institut Albert Bonniot (U823) - Grenoble

### Formation initiale

Ingénieur et docteur en santé publique (épidémiologie)

### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

Recherche et expertise en santé environnementale



## RÉSUMÉ

### Introduction

Des travaux suggèrent un effet néfaste de l'exposition maternelle à la pollution de l'air durant la grossesse sur la croissance du fœtus. Ces travaux sont cependant limités par l'utilisation seule des données des stations de surveillance de la qualité de l'air pour estimer l'exposition des femmes enceintes, qui entraîne des erreurs de classement. Le mécanisme sous-jacent n'a pas été identifié, mais une hypothèse est que les polluants pourraient perturber la fonction cardiovasculaire maternelle et avoir ainsi des répercussions sur les échanges materno-fœtaux et donc la croissance fœtale.

### Objectif

Le projet EDEN-Air-plus vise 1) à comparer et évaluer la pertinence de différents modèles d'exposition aux polluants atmosphériques durant la grossesse ; 2) à caractériser l'influence de la pollution atmosphérique sur la croissance fœtale, sur la fonction cardiovasculaire maternelle et sur les échanges sanguins materno-fœtaux.

### Méthode

Le projet repose sur la cohorte mère-enfant EDEN, qui inclut 1 893 femmes recrutées avant 22 semaines de gestation dans les maternités de Nancy et Poitiers de 2003 à 2006 et suivies jusqu'à l'accouchement. La pression artérielle maternelle a été mesurée régulièrement au cours de la grossesse (7 mesures par femme en moyenne). L'exposition aux polluants de l'air (dioxyde d'azote, NO<sub>2</sub>, poussières, PM10) a été estimée à l'aide de différents modèles ayant une résolution temporelle et/ou spatiale fine : approches «stations», géostatistique (reposant sur des mesures en 159 points), modèle de dispersion. Les 2 premiers modèles d'exposition ont été comparés à l'aide de statistiques de concordance. Les associations entre les concentrations de polluants et la croissance fœtale et la fonction cardiovasculaire maternelle ont été étudiées à l'aide de modèles adaptés aux données longitudinales ajustés sur les facteurs de confusion potentiels.

### Résultats

Les variations dans les concentrations de NO<sub>2</sub> à proximité du domicile estimées par les modèles station et géostatistique étaient en majeure partie dues à des contrastes spatiaux. La corrélation entre ces deux modèles était modérée (coefficient de corrélation, 0,67) pour les femmes vivant dans une zone de 5 km autour d'une station, et tendait à s'améliorer quand on se restreignait aux zones de 2 km (0,70) et 1 km (0,83) autour des stations. L'exposition pendant le 1er et le dernier trimestre de la grossesse était la plus fortement associée au poids de naissance : Pour les femmes vivant à moins de 2 km d'une station, une augmentation de l'exposition au NO<sub>2</sub> de 10 µg/m<sup>3</sup> était associée à une diminution du poids de naissance de 37 g (intervalle de confiance (IC) à 95 %, -75 à 1 g) pour le modèle stations et de 51 g (IC 95 %, -128 à 26 g) pour le modèle géostatistique. Une augmentation des concentrations de PM10 était associée à une augmentation à court terme (dans la semaine suivante) de la pression artérielle de la femme enceinte durant le premier trimestre de grossesse, puis à une diminution au cours du troisième trimestre.

### Conclusion

Les modèles d'exposition stations et géostatistique n'avaient qu'un accord modéré en termes de concentration de NO<sub>2</sub> prédite, mais étaient assez concordants du point de vue de l'association entre concentration de NO<sub>2</sub> et poids de naissance. Ces comparaisons sont en train d'être étendues pour prendre en compte les niveaux d'exposition prédits par le modèle de dispersion ADMS. Par ailleurs nos travaux sont les premiers à rapporter un effet possible de la pollution atmosphérique sur la pression artérielle des femmes enceintes.

## L'inhalation d'ozone provoque une activation neuronale des régions cérébrales impliquées dans la réponse au stress

Florian GACKIERE, Loyal SALIBA, Agnès BAUDE, **Caroline STRUBE**

CNRS, Université Aix-Marseille - Marseille

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

#### **Fonction**

Chargé de recherche 1<sup>e</sup> classe au CNRS, UMR 6231 - Marseille

#### **Formation initiale**

Docteur en sciences de l'Université Paris XI

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

- Projet de recherche sur les effets de l'ozone sur les centres nerveux du contrôle de la respiration
- Travaux d'expertise pour l'Anses

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

L'inhalation d'air contenant de l'ozone provoque une inflammation des voies respiratoires, une altération de l'épithélium pulmonaire et une réponse respiratoire immédiate incluant une respiration rapide et superficielle ainsi qu'une diminution de la capacité respiratoire vitale.

Lors d'une exposition répétée à un air ambiant contenant de l'ozone, même à faible concentration, les changements respiratoires initiaux s'atténuent aussi bien chez l'homme (Folinsbee *et al.* 1980, Hackney *et al.* 1977) que chez le rat ou le cobaye (Tepper *et al.* 1989). Cette atténuation se produit en dépit de la persistance de l'inflammation et de l'altération de l'épithélium pulmonaire ainsi que d'une augmentation de l'excitabilité des récepteurs pulmonaires (Ho & Lee. 1998, Joad *et al.* 1998). Ces phénomènes indiquent un mécanisme d'adaptation d'origine centrale et non périphérique. Néanmoins, les régions du système nerveux central (SNC) qui réagissent lors de l'inhalation d'ozone n'ont pas été déterminées. Nous avons donc entrepris une identification fine de ces régions, en portant une attention particulière au noyau du tractus solitaire (NTS) qui est le principal site de projection des afférences pulmonaires.

#### **Méthode**

Des rats adultes ont été exposés à des concentrations de 0.5 ou 2 ppm d'ozone pendant des durées allant de 1,5 à 120 heures. L'expression des proto-oncogènes c-Fos et Fos-B, considérés comme des marqueurs de l'activité neuronale (Kovacs, 1998), a été détectée par des techniques immuno-histochimiques sur des coupes s'échelonnant sur l'ensemble des régions du cerveau.

#### **Résultats**

En accord avec d'autres travaux (Bassett *et al.* 1988, Donaldson *et al.* 1991), nous montrons que l'inhalation d'ozone provoque chez les rats adultes une inflammation pulmonaire dépendante du temps et de la dose. Nous n'avons cependant pas détecté de cytokines pro-inflammatoires dans le sang. Au niveau central, l'inhalation d'ozone induit une activité neuronale dépendante du temps et de la dose, dans les régions du NTS où arrivent les afférences pulmonaires. De plus, nous avons observé une expression de c-Fos dans la rétículo-ventro-latérale et le noyau parabrachial ainsi que dans des régions supra-bulbaires telles que le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, le noyau central de l'amygdale, le noyau d'origine de la strie terminale et le noyau paraventriculaire du thalamus. En revanche, nous n'avons observé aucun marquage au niveau thoracique de la moelle épinière, qui reçoit aussi des afférences pulmonaires.



## Conclusion

Ces résultats indiquent que l'inflammation pulmonaire induite par l'ozone active des régions cérébrales impliquées dans les processus de stress. De plus, cette activation semble exclusivement assurée par la voie nerveuse vagale, sans intervention de la voie humorale ou de la voie nerveuse spinale.

## Étude pollen/patients, résultats sur le panel « bouleau »

**Michel THIBAUDON**<sup>1</sup>, Claire SEGALA<sup>2</sup>, Sylvie MARTIN<sup>2</sup>, Bernard CLOT<sup>3</sup>, Pierre GUMOWSKI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>R.N.S.A., Saint-Genis-l'Argentière ; <sup>2</sup>Sépia-santé – Baud ; <sup>3</sup>Météo Suisse – Payerne Suisse

## BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

### Fonction

Directeur du réseau national de surveillance aérobiologique ( R.N.S.A.)

### Formation initiale

Pharmacien

### Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

- Directeur du réseau français de mesure des pollens et des moisissures dans l'air
- Directeur du réseau français de médecins sentinelles dans le domaine de l'allergie aux pollens
- Co-coordonateur du projet européen MONALISA de 2006 à 2008 ayant pour objet la mesure des allergènes de pollen dans l'air
- Partenaire du projet européen HIALINE (Health Impact ALLergen In air Network)
- Travaux dans les domaines de la mesure individuelle de l'exposition aux pollens et de l'impact sanitaire associé
- Membre de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)
- Secrétaire de l'EAS (European Aerobiology Society) et IRS (International Ragweed Society)

## RÉSUMÉ

### Introduction

L'étude pollen/patients cherche à évaluer la relation à court terme (forme de la relation et quantification de celle-ci) entre les comptes polliniques de bouleau mesurés dans l'air et la survenue des symptômes de rhinite allergique chez des adultes sensibilisés aux pollens de bouleau.

### Méthode

Une étude multicentrique longitudinale avec données répétées de type panel, a été réalisée. Vingt-cinq médecins dans 12 villes françaises et suisses ont recruté 96 personnes remplissant les critères d'inclusion et acceptant de renseigner leurs symptômes dans un carnet journalier.

L'analyse présentée ici a modélisé la relation à court terme existant entre les symptômes nasaux de la pollinose (*variable à expliquer*) et les taux de pollens de bouleau (*variable d'intérêt*), en ajustant sur les variables temporelles (tendance et week-end), les facteurs environnementaux tels que la météorologie (température maximum, force du vent, pluie) et la pollution atmosphérique (ozone, particules fines), la zone géographique et des facteurs propres au patient tels que l'âge et l'allergie croisée au frêne (*variables d'ajustement ou de confusion*).

Deux méthodes, adaptées aux mesures répétées, sont utilisées :

- le modèle additif généralisé mixte (GAMM) pour explorer la forme de la relation entre les symptômes et le taux de pollen à l'aide de splines pénalisées ;
- le modèle « d'Equation d'Estimation Généralisées » (GEE) pour quantifier la relation pollens-symptômes. Cette relation n'étant pas linéaire, le pollen est introduit soit sous forme logarithmique, soit sous forme de 2 variables quantitatives et linéaires par morceau.

## Résultats

Les symptômes nasaux journaliers des 96 patients, entre le 22 mars et le 16 avril, ont été analysés. Le modèle GAMM montre une relation de forme proche du logarithme entre les pollens et les symptômes, avec une augmentation linéaire significative des symptômes jusqu'à environ 110 grains/m<sup>3</sup> de pollens, puis une stabilisation des symptômes au-delà de ce seuil.

Si le pollen est introduit sous forme logarithmique dans le modèle GEE, l'OR pour une augmentation d'un log de pollen est de 1,035 [IC95: [1,0051 - 1,0665]]. La relation est significative.

Dans le modèle GEE par morceau, la variable pollen est scindé en 2 variables quantitatives, l'une pour les pollens inférieurs à 110 grains/m<sup>3</sup>, l'autre pour les pollens supérieurs à 110 grains/m<sup>3</sup>. Le premier OR, exprimé pour une augmentation de 100 grains de pollen, est de 1,34 [1,04 - 1,72] et indique une relation significative pollens-symptômes lorsque les pollens augmentent de zéro à 110.

Pour les pollens supérieurs à 110 grains/m<sup>3</sup>, l'OR est de 1,02 [0,97 - 1,06] et donc non significatif. Ceci montre, qu'au-delà d'un certain taux de pollen, les symptômes n'augmentent plus ayant atteint un maximum.

La relation pollens-symptômes de la première partie de la courbe est plus importante si les patients allergiques au frêne sont exclus de l'analyse avec un OR de 1,54 [1,14 - 2,10]. En effet, les pollens de frêne précèdent légèrement, puis sont concomitants avec ceux du bouleau, donc l'inclusion de personnes co-sensibilisées au frêne atténue la relation bouleau-symptômes.

## Conclusion

Ces premiers résultats confirment la relation non linéaire entre les pollens de bouleau et les symptômes nasaux chez les patients allergiques au bouleau. Deux autres panels sont en cours d'analyse : un chez des personnes sensibilisées aux graminées et le second chez des personnes sensibilisées à l'ambroisie.

## Evaluation *in vitro* des effets du formaldéhyde sur des cellules épithéliales humaines alvéolaires et bronchiques

Charles PERSOZ<sup>1</sup>, **Sophie ACHARD**<sup>1</sup>, Véronique VITRY<sup>1</sup>, Ali MEKBEUL<sup>1</sup>, Françoise BRIGNOLE-BAUDOUIN<sup>2,3</sup>, Isabelle MOMAS<sup>1</sup>, Nathalie SETA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de santé publique et environnement, EA 4064, Université Paris Descartes ; <sup>2</sup>Laboratoire de toxicologie, Université Paris Descartes ; <sup>3</sup>UMR S 968, CNRS, UMR 7210, Institut de la vision - Paris

## BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

### Fonction

MCU, Université Paris Descartes, Faculté de pharmacie, Laboratoire santé publique et environnement EA 4064

### Formation initiale

Universitaire – Toxicologie environnementale



## Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail

### Travaux de recherche

Etude toxicologique des atmosphères complexes, primaires (natives) et secondaires (transformées) sur des cellules pulmonaires humaines :

- développer un modèle toxicologique *in vitro* adapté et pertinent pour évaluer les effets des faibles doses de polluants atmosphériques sur des cellules humaines de l'arbre bronchique ;
- définir des indicateurs cellulaires et moléculaires permettant d'évaluer l'impact sanitaire de ces polluants, notamment la réponse inflammatoire ;
- rapprocher les observations épidémiologiques et les réponses toxicologiques : mise en place d'un modèle *in silico*.

## RÉSUMÉ

### Introduction

Pour préciser la relation entre « exposition aux polluants de l'air intérieur et certaines pathologies respiratoires », nous avons développé un modèle d'exposition air-liquide permettant d'étudier l'impact du formaldéhyde (FA), polluant majeur de l'air intérieur, à des concentrations proches de celles trouvées dans l'environnement intérieur, sur la réponse inflammatoire de cellules pulmonaires humaines.

### Méthode

Dans le but de modéliser au mieux le contact entre les polluants gazeux et la barrière épithéliale pulmonaire, nous avons utilisé une chambre d'exposition Vitrocell<sup>®</sup> permettant un contact direct entre l'atmosphère à étudier et des lignées de cellules humaines alvéolaires (A549) ou bronchiques (BEAS-2B). Afin de mimer, (1) la coopération cellulaire entre cellules épithéliales et macrophages et, (2) les co-expositions entre contaminants biologiques et polluants chimiques, les cellules épithéliales sont (1) sensibilisées durant 16 h avec du TNF $\alpha$  à 1 ng/mL ou (2) pré-traitées avec du LPS à 5  $\mu$ g/mL. A la suite de ces différents prétraitements, les cellules, sont exposées à 50  $\mu$ g/m<sup>3</sup> de FA gazeux durant 30 min. Vingt-quatre heures après exposition, différents marqueurs d'inflammation (cytokines : IL-8, MCP-1) sont étudiés dans les milieux : extracellulaire par test ELISA et intracellulaire par immunomarquage.

### Résultats

En absence de pré-sensibilisation des cellules A549 ou BEAS-2B, aucune surproduction de cytokines n'est observée après exposition au FA, comparé à une exposition à l'air seul.

A l'opposé, la sécrétion d'IL-8 est significativement augmentée après exposition au FA quand les cellules A549 et BEAS-2B sont pré-sensibilisées, comparé à la réponse des cellules pré sensibilisées non exposées au FA. Surtout, nous observons une sensibilité différente des cellules pulmonaires en fonction des prétraitements effectués : la production d'IL-8 est plus importante pour les A549 après prétraitement par le TNF $\alpha$  alors que cette observation est effective pour les BEAS-2B après prétraitement par le LPS.

Tandis que le niveau de MCP-1 sécrété dans le surnageant de culture reste inchangé après exposition au FA pour les deux types cellulaires sensibilisés, l'immunomarquage révèle une présence très forte de cette chemokine dans les cellules BEAS-2B. Aucune augmentation n'est visible dans les cellules A549.

### Conclusion

A l'aide de notre système d'exposition air-liquide, nous mettons en évidence une réaction pro inflammatoire modulable faisant suite à l'exposition de différentes cellules épithéliales pulmonaires à de faibles doses de polluants environnementaux.

## Exposition des égoutiers de la ville de Paris à des polluants génotoxiques

Luc FERRARI<sup>1,2</sup>, Hamzeh AL ZABADI<sup>1,3</sup>, Irène SARI-MINODIER<sup>4</sup>, Yvon LE MOULLEC<sup>5</sup>, Aziz TIBERGUENT<sup>6</sup>, Christophe PARIS<sup>1</sup>, Denis ZMIROU-NAVIER<sup>1,3,7</sup>

<sup>1</sup>Inserm U954, School of Medicine - Vandœuvre-lès-Nancy ; <sup>2</sup>Nancy University Faculty of Pharmacy - Nancy ; <sup>3</sup>Nancy University School of Medicine - Vandœuvre-lès-Nancy ; <sup>4</sup>Aix Marseille University School of Medicine, EA 1784 - Marseille ; <sup>5</sup>Paris City Hygiene laboratory - Paris ; <sup>6</sup>Occupational medicine service of the City of Paris ; <sup>7</sup>EHESP School of Public Health IRSET - Rennes

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

#### **Fonction**

Maitre de conférences, Faculté de pharmacie, Université Henri Poincaré

#### **Formation initiale**

Docteur en pharmacie, Docteur de l'Université de Nancy 1, HDR

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

MCU en toxicologie ; coordonateur de la spécialité de Master évaluation et gestion des risques environnementaux et professionnels  
Expertise

### RÉSUMÉ

Les égoutiers sont exposés à une grande variété de mélanges de produits chimiques. Pour beaucoup, se sont des substances génotoxiques et/ou cancérigènes. Le but de cette étude transversale était d'explorer des biomarqueurs intégrés d'exposition et des effets précoces chez les égoutiers afin de mieux apprécier leur risque cancérigène (article I).

En 10 mois et sur une base hebdomadaire, nous avons, a) évalué l'exposition personnelle d'une population d'égoutiers (n=34) et d'administratifs (n=30) (groupe témoin) à des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP, recueil actif) et composés organiques volatils (COV, recueil passif) dans l'air des lieux de travail, b) évalué la génotoxicité de leurs extraits organiques urinaire par *in vitro* tests de comète et micronoyau sur les cellules Hep, c) évalué le stress oxydatif de l'ADN dans les 24 h 8-oxo-2'-deoxyguanosine urinaire (8-oxodG) par un test immuno enzymatique compétitif. Les extraits urinaires des égoutiers ont montré plus de génotoxicité ( $P < 0,001$ ) que ceux des administratifs. La moyenne de 24 h 8-oxodG urinaire chez les égoutiers était plus élevée (non significatif,  $P = 0,28$ ) que les administratifs et ses valeurs moyennes ont été associées ( $P = 0,04$ ) avec les années de travail dans le système des égouts. Les concentrations des HAP et COV dans l'air sur le lieu de travail des égoutiers étaient élevées par rapport à celles des administratifs ( $P < 0,01$ ) et ont montré une augmentation de risque du cancer en utilisant les facteurs d'équivalence de toxicité et de risque unitaire de cancer. En conclusion, les biomarqueurs intégrés urinaire d'exposition et non spécifiques montrent que les égoutiers sont professionnellement exposés aux mélanges des substances génotoxiques et suggèrent un stress oxydatif d'ADN qui augmente avec l'ancienneté dans l'activité professionnelle.



## Variabilité biologique et guide de stratégies pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle

Ginette TRUCHON<sup>1</sup>, Robert TARDIF<sup>2</sup>, Jérôme LAVOUÉ<sup>3</sup>, Daniel DROLET<sup>1</sup>, Martine LÉVESQUE<sup>1</sup>, Julie BOUCHER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRSST - Montréal ; <sup>2</sup>Université de Montréal - Montréal ; <sup>3</sup>Centre hospitalier de l'Université de Montréal - Montréal

### BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

#### **Fonction**

Professeur titulaire au département de santé environnementale et de santé travail, Université de Montréal

#### **Formation initiale**

Biochimiste, Ph.D. Santé communautaire (option toxicologie)

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Robert TARDIF est professeur titulaire au département de Santé environnementale et de santé travail à l'Université de Montréal et Directeur du Diplôme d'études supérieures spécialisées (D.E.S.S.) en toxicologie et analyse du risque. Responsable du Laboratoire d'inhalation de l'Université de Montréal, il dirige le Regroupement thématique « Mesure et modélisation de l'exposition » du Réseau de recherche en santé environnementale (RRSE) du Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ). Il a été membre du CES-Chimie (Afsset) de 2007 à 2010. Il participe actuellement aux travaux de Groupes de travail de l'Anses (Évaluation des risques à l'éthanol et Évaluation des demandes d'autorisation des produits et procédés de traitement des eaux de piscines), ainsi que du Groupe « Eau et maladie hydriques » de l'Institut national de santé publique (Québec). Ses activités de recherche sont centrées sur la modélisation toxicocinétique, la toxicologie de l'inhalation et des contaminants de l'eau potable en rapport avec la surveillance biologique de l'exposition aux contaminants industriels et environnementaux.

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

Deux approches complémentaires peuvent être utilisées pour évaluer l'exposition professionnelle aux contaminants chimiques : la surveillance environnementale (SE) et la surveillance biologique (SB). L'approche à privilégier dépend de l'objectif de l'intervention, ainsi que des avantages, limites et variabilités respectives des données de SE et de SB. L'objectif de cette activité de recherche vise à élaborer un guide de stratégies de SB en considérant ces différents déterminants.

#### **Méthode**

Les données portant sur la variabilité biologique recueillies dans le cadre d'une étude récente réalisée par notre équipe de recherche, de même que sur différents déterminants associés aux paramètres biologiques (p.ex. t<sub>1/2</sub>) ont été considérés afin de proposer la meilleure stratégie (SE, SB, ou les deux) pour évaluer l'exposition des travailleurs en fonction de différents objectifs d'intervention et ce, pour 22 substances chimiques (30 indicateurs biologiques). Des utilitaires Excel ont été développés afin d'exploiter les données de variabilité disponibles et assister les intervenants en santé au travail dans leur prise de décision.

## Résultats

Un guide de SB proposant des stratégies pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs a été rédigé. Ce guide inclut une section générale, où les avantages et les limites de la SB de même que des éléments de stratégie sont discutés en fonction de différents scénarii d'exposition, et une seconde section comprenant une série de fiches correspondant à chacune des 22 substances à l'étude. Lorsque nous considérons les variabilités respectives des données de SE et de SB, il apparaît que la SE est toujours à privilégier quand la variabilité affectant les niveaux ambiants de contaminants est faible ( $GSD < 1,5$ ). Pour des  $GSD < 1,5$ , la SB est à privilégier pour les paramètres biologiques présentant des  $t_{1/2} \geq 30h$ , comme c'est le cas pour la plupart des paramètres inorganiques (métaux). Pour les paramètres biologiques principalement associés à des substances organiques et dont les  $t_{1/2}$  sont plus courts ( $t_{1/2} \leq 15h$ ), la SB est à privilégier lorsque la variabilité affectant les niveaux ambiants de contaminants est modérée ou forte ( $GSD \geq 2,5$ ). Trois utilitaires sur plateforme Excel ont été développés : le premier vise à guider les intervenants en santé au travail quant au choix de l'approche à privilégier en fonction des variabilités respectives des données de SE et de SB, le deuxième permet de calculer la probabilité que les résultats de deux prélèvements recueillis chez un même travailleur, à des moments distincts, soient différents, alors que le troisième permet de calculer la probabilité qu'un résultat de SB s'écarte de la valeur de référence lui correspondant.

## Conclusion

Lorsqu'il existe des valeurs de référence dans les milieux biologiques il peut être avantageux d'utiliser la SB puisque que cette approche permet d'intégrer l'ensemble des facteurs pouvant contribuer à la dose interne. Cependant, si la relation existant entre un paramètre biologique et les effets à la santé est documentée, la SB constitue alors l'approche à privilégier. Lorsque la variabilité affectant les niveaux ambiants de contaminants est faible à modérée, la SE est à privilégier, sauf pour les paramètres biologiques présentant de longues demi-vies. Lorsque la fluctuation des niveaux ambiants devient plus importante (modérée à forte) la SB constitue alors l'approche à privilégier pour l'ensemble des substances étudiées.

## Influence du sexe sur les indicateurs biologiques d'exposition – une étude d'expositions contrôlées à des solvants organiques

**Catherine TOMICIC**<sup>1,2</sup>, Michèle BERODE<sup>1</sup>, Sophie-Maria PRAZ-CHRISTINAZ<sup>1</sup>, Brigitta DANUSER<sup>1</sup>, David VERNEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut universitaire romand de santé au travail (IST) , Lausanne, Suisse, <sup>2</sup>Office fédéral de la santé publique (OFSP) - Berne, Suisse

## BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT

### Fonction

Collaboratrice scientifique au sein de la section biocides, Division produits chimiques, à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) Berne, Suisse

### Formation initiale

Ingénieur chimiste



### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

- Finalisation du projet de thèse dont le sujet porte sur les différences toxicocinétiques dues à l'âge et au sexe lors d'expositions à des solvants organiques
- Evaluations toxicologiques de dossiers concernant la demande d'autorisation pour la mise sur le marché de produits biocides
- Evaluations de l'exposition aux produits biocides (entre autres en utilisant des outils de modélisation)
- Membre du groupe HEEG - Human Exposure Expert Group
- Collaborations avec des instituts extérieurs au sujet de projets de recherche dans le domaine de la santé publique/santé au travail

## **RÉSUMÉ**

### **Introduction**

La surveillance biologique est de plus en plus utilisée dans l'évaluation d'expositions professionnelles des travailleurs. Il existe des normes biologiques pour plusieurs substances chimiques qui ne prennent pas forcément en compte la variabilité interindividuelle. Lorsque celle-ci est associée aux systèmes biologiques, les décisions sont souvent difficiles à prendre et l'interprétation des résultats n'est pas toujours évidente. Afin d'améliorer l'application de la surveillance biologique, il est essentiel d'avoir de très bonnes connaissances de l'impact de certains paramètres biologiques, comme le sexe par exemple.

Le but général de cette étude était d'évaluer de manière expérimentale l'influence du sexe sur les indicateurs biologiques d'expositions. De plus, l'effet de certains génotypes du CYP2E1 sur l'activité enzymatique a été étudié à titre exploratrice.

### **Méthode**

Des études expérimentales en cabine d'exposition ont permis d'évaluer l'importance des changements toxicocinétiques dus au sexe pour trois solvants organiques : la méthyléthylcétone, le 1-méthoxy-2-propanol et le 1,1,1-trichloroéthane. Les groupes de volontaires étaient composés de 10 jeunes hommes et de 15 jeunes femmes. Le groupe des femmes a été subdivisé en deux groupes, en séparant les femmes sous contraceptif hormonal (n=10) de celles qui n'en prenaient pas (n=5). Les expositions ont été menées pendant six heures, à la moitié de la valeur moyenne limite d'exposition des solvants étudiés. Les indicateurs biologiques respectifs ont été suivis dans l'urine, le sang ou l'air expiré. Les analyses des substances mères et des métabolites ont été effectués par la technique dite headspace en chromatographie en phase gazeuse.

### **Résultats**

Des différences dans les niveaux d'indicateurs biologiques ont principalement été observées chez les femmes. Les participantes sous prise de contraceptif hormonal ont montré un taux de métabolisme augmenté de 50 %. Les résultats ont également indiqués que les volontaires porteurs de l'allèle mutant d'un des génotypes étudiés, le CYP2E1\*6, auraient une tendance à avoir une activité enzymatique plus élevée.

### **Conclusion**

Cette étude suggère que les différences toxicocinétiques observées entre hommes et femmes ne sont pas essentiellement dues aux différences physiologiques. Les hormones sexuelles, et notamment les variétés exogènes, semblent jouer un rôle important dans l'activité du CYP2E1. La variabilité interindividuelle est par conséquent un aspect qui doit avoir sa place dans l'élaboration de valeurs limites professionnelles.

## Exposition alimentaire aux faibles doses de pesticides individuels ou en combinaison : évaluation des biomarqueurs. Projet EPICEE

Cécile CANLET<sup>1</sup>, Anne LESPINE<sup>2</sup>, Roselyne GAUTIER<sup>1</sup>, Florence BLAS-Y-ESTRADA<sup>1</sup>, Magali VIGNAULT<sup>2</sup>, Edwin FOUCHE<sup>1</sup>, Benjamin METAIS<sup>1</sup>, Laurence GAMET-PAYRASTRE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inra, UMR1089 – Toulouse ; <sup>2</sup>Inra UR66 – Toulouse

### BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

Laurence GAMET-PAYRASTRE

#### **Fonction**

CR 1 UMR 1089 xénobiotiques

#### **Formation initiale**

Doctorat biologie cellulaire et moléculaire, DHDR

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Réalisation de deux méta-analyses concernant l'impact d'une exposition professionnelle aux pesticides sur la santé des adultes (Merhi *et al*, Cancer causes control, 2007) et de leur descendants (en cours de révision)

Étude de l'impact des mélanges de pesticides à faibles doses sur la santé

Expertise des articles internationaux relatifs à la toxicologie cellulaire et moléculaire des xénobiotiques

Expertise de projets nationaux relatifs à la toxicologie des pesticides

### RÉSUMÉ

#### **Introduction**

Des études épidémiologiques montrent une prévalence de cancers dans les populations professionnellement exposées aux pesticides et leur descendance. Le consommateur est aussi exposé à ces composés, essentiellement via l'alimentation. L'exposition alimentaire concerne un mélange de résidus à faibles doses et à long terme. Notre projet consiste à étudier, l'influence d'une alimentation contaminée par de faibles doses de pesticides seuls ou en mélange, chez la souris dans la génération F1 exposée depuis le développement fœtal jusqu'à l'âge adulte. L'effet d'une telle exposition chronique est étudiée sur l'intégrité des transporteurs actifs de la barrière intestinale, garants de la protection de l'organisme contre l'entrée de xénobiotiques et sur l'homéostasie métabolique. En parallèle, les mécanismes d'action des pesticides sont étudiés *in vitro* sur des lignées de cellules intestinales humaines différenciées les CaCo2.

#### **Méthode**

Les souris gestantes et les souriceaux F1 sont nourris par un aliment supplémenté soit avec du chlorpyrifos, de l'atrazine ou de l'endosulfan, ou le mélange des trois. Les doses correspondent à la DJA définie chez l'homme. Les souris F1 sont sacrifiées à 14 semaines et le duodénum est prélevé pour l'analyse de l'expression des gènes des transporteurs ABC: P-glycoprotéine (abcb1a et abcb1b), Breast Cancer Resistant Protein (abcg2), Multi drug Resistant Protein (abcc) 1, 2 et 3. Le sang, le foie le cerveau et les urines sont prélevés en vue de l'analyse en RMN. Les spectres RMN du proton du plasma sont enregistrés sur un spectromètre RMN DRX-600 opérant à la fréquence de 600,13 MHz et équipé d'une sonde cryogénique. Les données RMN sont ensuite traitées par des méthodes statistiques multidimensionnelles (Analyse en Composantes Principales, Analyse Factorielle Discriminante...).

*In vitro*, les cellules CaCo2 sont traitées avec les pesticides seuls ou en mélanges (0.1 ; 1 ; 10 ; 30 µM) pendant 14 jours (croissance et différenciation). La viabilité (MTT assay) et l'activité de la phosphatase alcaline, marqueur de la différenciation entérocytaire, sont mesurées. L'expression des gènes des transporteurs est réalisée par PCR en temps réel sur cellules différenciées exposées pendant 48 h aux pesticides.



### Résultats

Le traitement des cellules CaCo2 par des faibles doses (0.1, 1  $\mu$ M) de pesticides seuls ou en mélange n'entraîne pas de cytotoxicité ni d'effet sur la différenciation. Par contre, l'endosulfan et le mélange à 10 et 30  $\mu$ M entraînent une baisse de la viabilité cellulaire. L'atrazine (0.1  $\mu$ M) entraîne une augmentation de la transformation de MTT en formazan sans modification de la viabilité.

*In vivo*, chez la souris l'exposition alimentaire aux pesticides seuls ou en mélange induit des perturbations métaboliques plasmatiques avec un effet différentiel selon le sexe. Chez les femelles, le mélange a un impact plus important que les pesticides seuls. En revanche, chez les mâles, l'exposition au chlorpyrifos seul induit plus de perturbations métaboliques. L'identification des métabolites discriminants montre une perturbation du métabolisme du glucose et des acides aminés. L'expression des gènes de la P-glycoprotéine est abaissée par l'exposition à l'endosulfan ou au chlorpyrifos *in vivo* chez la souris et *in vitro* dans les CaCo2. Le mélange ne modifie pas l'expression de la Pgp. Par contre, dans les Caco2 l'expression du gène d'*ABCG2* est augmentée dans tous les cas d'exposition.

### Conclusion

Les faibles doses de pesticides testées dans cette étude seuls ou en mélange n'exercent pas d'effet cytotoxique *in vitro*, Par contre *in vivo* chez la souris, l'exposition alimentaire chronique à de faibles doses de pesticides seuls ou en mélange pendant des périodes clés du développement entraîne des perturbations métaboliques et une modification de la barrière active intestinale de protection.

## **Les ratios isotopiques du plomb sont-ils utiles pour la prévention des expositions au plomb? Volet analyses isotopiques du projet plomb habitat-déterminants des plombémies liés à l'habitat**

Youssef OULHOTE<sup>1,2</sup>, Barbara LE BOT<sup>1,2</sup>, Joël POUPON<sup>3</sup>, Jean-Paul LUCAS<sup>4</sup>, Corinne MANDIN<sup>4</sup>, Anne ETCHEVERS<sup>5</sup>, Denis ZMIROU-NAVIER<sup>1,2</sup>, **Philippe GLORENNEC**<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Ecole des hautes études en santé publique - Rennes ; <sup>2</sup>Institut de recherche en santé, environnement et travail - Rennes ; <sup>3</sup>Hôpital Lariboisière, laboratoire de toxicologie - Paris ; <sup>4</sup>Centre scientifique et technique du bâtiment - Marne la Vallée ; <sup>5</sup>Institut de veille sanitaire - Saint-Maurice ; <sup>6</sup>Inserm U625 Rennes

### **BIOGRAPHIE DE L'INTERVENANT**

#### **Fonction**

Professeur en évaluation des risques sanitaires de l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP)

#### **Formation initiale**

Ingénieur en physique, ingénieur en génie sanitaire, Docteur en biologie et sciences de la santé

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Enseignant en évaluation des risques sanitaires et chercheur sur les expositions en environnement intérieur et les risques associés : plomb, composés organiques semi-volatils

#### *Expertise*

Membre du CES Air de l'Anses, président de la section méthodologie d'évaluation des risques sanitaires de la Société française de santé environnement

### **RÉSUMÉ**

#### **Contexte**

Les politiques publiques ont conduit à la diminution des contaminations en plomb des environnements extérieur et intérieur, ainsi que des expositions. Il n'y a cependant pas de seuil apparent de toxicité du plomb, et les expositions, même plus faibles, restent une préoccupation de santé publique. L'identification des sources de plomb devient plus difficile et peut nécessiter de nouvelles approches pour guider les actions de prévention.

#### **Objectifs**

Cette étude vise à évaluer l'utilité des ratios isotopiques (RI) du plomb pour identifier les sources de surexposition au plomb à l'échelle de la population des enfants de 6 mois à 6 ans en France, avec une plombémie  $\geq 25$   $\mu\text{g/L}$ .

#### **Matériel et méthode**

125 enfants avec une plombémie  $\geq 25$   $\mu\text{g/L}$  de 6 mois à 6 ans ont été inclus. Ils représentent environ 600 000 enfants à l'échelle nationale. Des échantillons de leurs sangs ont été collectés, et leurs domiciles investigués, avec des prélèvements environnementaux (peinture, poussières, sol, eau...). Les RI ont été mesurés avec un quadropole ICP-MS dans le sang et les échantillons environnementaux. Les signatures isotopiques (combinaison des RI) du sang et des sources potentielles ont ensuite été comparées, afin d'identifier la source la plus probable.

#### **Résultats**

Les RI ont permis, en complément des concentrations en plomb des sources, d'identifier une seule source probable d'intoxication pour 32 % des enfants de 6 mois à 6 ans vivant en France, et qui avaient une plombémie  $\geq 25$   $\mu\text{g/L}$ . Les RI ont permis d'éliminer au moins une source potentielle d'exposition pour 30 % de ces enfants.



### **Discussion**

L'aptitude des RI à éliminer et à identifier les sources est très dépendante de la précision de mesure, et des distances isotopiques, variables selon les contextes, entre les sources potentielles. En France, avec un quadropole ICP-MS qui est l'instrument le plus utilisé pour les analyses opérationnelles de routine, il apparaît que les RI pourraient apporter une information supplémentaire pour environ un tiers des investigations environnementales associées aux actions de prévention des plombémies  $\geq 25 \mu\text{g/L}$ .

## **L'oxcarbazepine : de l'exposition thérapeutique à l'exposition environnementale**

**Hélène FENET**<sup>1</sup>, S. CHIRON<sup>2</sup>, Z. Li<sup>1</sup>, E. GOMEZ<sup>1</sup>, O. MATHIEU<sup>3</sup>, D. HILLAIRE-BUYS<sup>3</sup>, C. CASELLAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR 5569 Hydrosociences - Montpellier ; <sup>2</sup>UMR chimie de Provence ; <sup>3</sup>Service de pharmacologie médicale et toxicologie - CHU Montpellier

### **BIOGRAPHIE DU RESPONSABLE SCIENTIFIQUE**

#### **Fonction**

Maître de conférences UMR Hydrosociences - Montpellier, UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Montpellier I

#### **Formation initiale**

Pharmacien, ancien interne des hôpitaux de Montpellier

#### **Activités principales en lien avec le champ santé environnement travail**

Thématique : évaluation des risques sanitaires et écologiques - devenir et transformations des contaminants émergents dans les eaux, caractérisation de l'exposition dans les bassins versants Méditerranéen et dans les zones de transition

2010-2012 : projet ANR CES «PEPSEA : transformation et transfert de PPCPs et de leurs métabolites dans les eaux côtières méditerranéennes»

Coordinateur : E. Gomez UMR 5569 - responsable de la tâche 4 - évaluation des risques H. Fenet

## **RÉSUMÉ**

### **Introduction**

Il existe aujourd'hui un besoin d'identifier les produits de transformation des résidus de médicaments qui ont le plus de chance d'atteindre les réseaux de distribution d'eau potable. La probabilité pour qu'un produit pharmaceutique ainsi que ses produits de transformation atteignent les réseaux de distribution d'eau potable va dépendre de plusieurs facteurs dont principalement : 1) les quantités émises (consommation, excrétion), 2) le devenir dans les stations de traitement des eaux usées, 3) la mobilité et la persistance dans l'environnement et 4) l'élimination ou transformation au cours de la potabilisation de l'eau.

Afin d'illustrer cette problématique, l'occurrence de l'oxcarbazépine (OxCz), un cétoanalogue de la carbamazépine et de ses produits de transformation a été étudiée dans les filières d'eaux usées. Pour caractériser le devenir dans les filières de traitements des eaux destinées à la consommation humaine, des expérimentations en laboratoire illustrant des procédés comme les rayonnements UV, la chloration, l'ozonolyse et la biodégradation ont permis de déterminer les produits de transformation pertinents à cibler. Ces derniers ont été recherchés dans une eau de distribution.

### Méthode

Des prélèvements moyens 24 h en entrée et sortie de stations de traitement des eaux usées impliquant différents processus de traitement (boues activées, lagunage et lit bactérien) ont été réalisés. Après extraction sur cartouche OASIS HLB, les extraits ont été analysés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (Leclercq *et al.*, 2009). L'étude du devenir au cours des procédés utilisés dans les filières de traitements des eaux destinées à la consommation humaine a été réalisée en conditions contrôlées en laboratoire dans des réacteurs. Les produits de transformation ont été caractérisés en LC-MS/MS. La limite de quantification est de 1 à 5 ng/L en fonction des molécules. La carbamazépine deutérée ( $[^2\text{H}_2]\text{CBZ}$ ) est utilisée comme étalon interne.

### Résultats

Pour la première fois, l'OxCz et son métabolite principal le 10-hydroxy-10,11-dihydro-carbamazépine (OH-Cbz) ont été retrouvés dans les eaux en entrée et sortie de stations d'épuration. Les concentrations retrouvées dans les eaux usées traitées (50 à 500 ng/l) sont inférieures à celles observées pour la carbamazépine (de 100 à 1 400 ng/l). Le produit de transformation, le 10,11-dihydro-10,11-trans-dihydroxy-carbamazépine, commun à la carbamazépine et à l'oxcarbazépine a été retrouvé dans les effluents à des concentrations de l'ordre du  $\mu\text{g/l}$  (Leclercq *et al.*, 2009). Au cours des différents procédés communément utilisés pour la potabilisation des eaux (les rayonnements UV, la chloration, l'ozonolyse et la biodégradation) de nombreux produits de transformation ont été identifiés dont certains ont été détectés dans une eau de distribution (Zhi *et al.*, submitted).

### Conclusion

Ces travaux soulignent la diversité des produits de transformation issus d'une/de molécules pharmaceutiques présents dans les eaux usées traitées et déversées dans le milieu et dans certaines filières de traitement des eaux destinées à la consommation humaine. La difficulté résulte ensuite à définir quels sont les produits auxquels la population peut être exposée, quels sont les voies et les niveaux d'exposition. Ces travaux devraient être complétés par une étude de la toxicité potentielle de ces produits de transformation.

Leclercq M, et al., Presence and fate of carbamazepine, oxcarbazepine and seven of their metabolites at wastewater treatment plants. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2009, 56(3) : 408-15.

Zhi L et al., Transformation of the antiepileptic drug oxcarbazepine upon different water disinfection processes. Water Research. Submitted.



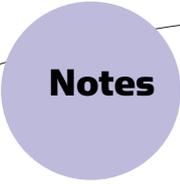
## **Annexe**

**Composition du Comité scientifique du  
Programme de recherche en environnement  
santé travail au 22 octobre 2010**

<b>PRÉNOM</b>	<b>NOM</b>	<b>DISCIPLINE</b>
Antoine	ANDREMONT	Microbiologie médicale
Denis	BARD	Epidémiologie, évaluation de risque
<b>Aain</b>	<b>BERGERET</b>	<b>Epidémiologie des risques professionnels (co-président)</b>
Jack	BERNON	Ergonomie
Marcel	CALVEZ	Sociologie
Danièle	CARRICABURU	Sociologie
Dominique	CHOUANIERE	Epidémiologie des risques professionnels
Jacques	CHRETIEN	Toxicologie, biomathématiques
Françoise	CONSO	Pathologie professionnelle
Benoît	COURNOYER	Bactériologie environnementale
Alain	GARRIGOU	Ergonomie
Perrine	HOËT	Toxicologie industrielle
Paul	HONEGGER	Neurologie
Marie-Claude	JOURAND	Toxicologie
Danièle	LUCE	Épidémiologie
<b>Jean-Claude</b>	<b>PAIRON</b>	<b>Toxicologie (co-président)</b>
Christophe	PARIS	Epidémiologie des risques professionnels
Hervé	PLAISANCE	Chimie
Nathalie	SETA	Biologie
Pirouz	SHIRALI	Toxicologie
Isabelle	STÜCKER	Epidémiologie
Olivier	THOMAS	Chimie
Ousmane	TRAORÉ	Microbiologie médicale
Nicolas	TREICH	Economie
David	VERNEZ	Hygiéniste du travail

**Notes**





**Notes**

---





Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)