

Ecole doctorale Environnements-Santé
Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »
ANNEE 2023

TITRE DU PROJET : Pollution atmosphérique photo-oxydante et population vulnérable (femmes enceintes) : quantification de l'exposition et approche exploratoire des effets potentiels sur les paramètres de suivi de la grossesse

Ce projet est aussi proposé au titre de la bourse générale FRM oui¹ non
Ce projet est aussi proposé au titre de la bourse Cardiologie FRM oui² non

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse³ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : BERNARD

Prénom : Nadine

Section CNU : 67

Grade : PR

HDR : Date de soutenance 14/12/2007 Discipline : Ecotoxicologie

Coordonnées : UMR Chrono-Environnement - 16 route de Gray - 25 030 Besançon cedex - nadine.bernard@univ-fcomte.fr

Unité d'appartenance : UMR 6249 CHRONO-ENVIRONNEMENT, Dir. Emilie Gauthier

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : MAUNY

Prénom : Frédéric

Grade : PU-PH

HDR : non ; oui Date de soutenance mai 2011 Discipline : santé publique

Coordonnées : uMETH, Inserm CIC 1431, CHU - Hôpital Saint Jacques, 2, place Saint Jacques, 25 030 Besançon Cedex, frederic.mauny@univ-fcomte.fr, tel : 03 81 21 94 94

Unité d'appartenance : UMR 6249 CHRONO-ENVIRONNEMENT, Dir. Emilie Gauthier

¹ Le candidat doit être connu au moment du dépôt du projet, et son CV doit être joint à la présente demande. Le CV du candidat sera l'un des critères de sélection.

² Le candidat doit être connu au moment du dépôt du projet, et son CV doit être joint à la présente demande. Le CV du candidat sera l'un des critères de sélection.

³ ATTENTION : depuis le texte de loi de mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde économique, qui peut venir en supplément, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche : UMR 6249 Chrono-Environnement
- localisation : Besançon
- nom du directeur de thèse et du co-directeur : Nadine BERNARD et Frédéric MAUNY
- adresse courriel du contact scientifique : nadine.bernard@univ-fcomte.fr ;
frederic.mauny@univ-fcomte.fr
- titre du projet : Pollution atmosphérique photo-oxydante et population vulnérable (femmes enceintes) : quantification de l'exposition et approche exploratoire des effets potentiels sur les paramètres de suivi de la grossesse

- description du projet :

A. Contexte et problématique

En zones urbaines et péri-urbaines, le trafic routier, les émissions industrielles et le chauffage domestique sont forts contributeurs de la pollution atmosphérique anthropique. Les polluants primaires, émis directement par des sources mobiles et fixes, participent à des réactions photochimiques et des polluants dits secondaires (ozone...) sont formés sous l'action du rayonnement solaire. Ainsi, les concentrations d'ozone (O_3) dans l'air augmentent en périodes estivales, dans des conditions météorologiques de lumière (UV) et de chaleur favorables et en présence de précurseurs d' O_3 . Si le décalage temporel (journalier) des concentrations en polluants primaires (NO_2) et celle de l' O_3 est connu et attendu, la distribution spatiale de l' O_3 (en zones urbaines et périurbaines) reste mal connue (Houzé, 2006). Les niveaux et durées d'exposition des populations à cet agent sont donc peu appréhendés.

L'exposition aux polluants atmosphériques photo-oxydants induit un stress oxydatif chez les organismes (Menzel, 1984). La chaîne physiopathologique « exposition à O_3 - stress oxydatif – réaction inflammatoire/immunité, perturbation du développement et de la reproduction » est alors activée (Iriti and Faoro, 2007). Toutefois, les connaissances actuelles concernant la relation entre l'exposition à l' O_3 et sa réponse physiopathologique, et les mécanismes impliqués, ne permettent pas d'apporter une réponse définitive (Goodman et al., 2015).

Les populations vulnérables (jeunes enfants, femmes enceintes) sont particulièrement sensibles aux expositions à des polluants environnementaux et leurs impacts sur la grossesse a été étudié par de nombreux travaux (Klepac *et al.*, 2018 ; Slama *et al.*, 2008). Ils ont permis de montrer un risque augmenté de prématurité, de petit poids de naissance ainsi qu'une augmentation du risque de pathologies hypertensives pendant la grossesse en cas d'exposition à des polluants environnementaux (Guo *et al.*, 2019 ; Huang *et al.*, 2019).

Les femmes enceintes sont exposées à la pollution de l'air tout au long de la période de grossesse. Des études par mesures individuelles avec l'emploi de capteurs passifs ne sont que très ponctuellement réalisées car chronophages et onéreuses. L'estimation de l'exposition aux polluants photo-oxydants (PPO) est le plus souvent réalisée par l'emploi de modèles d'exposition conçus à partir de mesures environnementales (air ambiant à proximité du lieu de vie) (Mariet *et al.*, 2018 ; Brembilla et al., 2019). Un travail de thèse a permis d'établir une modélisation temporelle fine permettant de quantifier les niveaux ambiants journalier (moyen et maximum) d' O_3 à l'échelle d'un large territoire (Gauthier-Manuel et al., 2022) et a permis d'objectiver une forte variabilité de la dynamique temporelle de l'Ozone sur ce territoire (Gauthier-Manuel H, thèse d'université).

Les objectifs de ce travail de thèse, subdivisé en deux volets, sont de :

- évaluer l'exposition aux photo-oxydants chez une population vulnérable (les femmes

enceintes) par des approches couplant mesures individuelles et modélisation et quantifier l'influence de différents facteurs : physico-chimiques, variable temporelle (saison et au cours des trimestres de la grossesse), facteurs socio-économiques, territoriaux (urbain, péri-urbain...) sur cette exposition (Volet I) ;

- conduire une approche exploratoire sur l'influence potentielle de l'exposition aux photo-oxydants sur différents paramètres de suivi de la grossesse (Volet II).

Ce sujet de thèse en santé-environnement se situe dans un contexte de changement climatique (augmentation de la fréquence et de l'intensité des vagues de chaleur) et, par conséquent, de prévision à la hausse des niveaux atmosphériques français en photo-oxydants (Pascal et al., 2021) et notamment sur l'axe Rhin-Rhône, où une évolution croissante des concentrations d'O₃ a déjà été enregistrée depuis les années 2000.

B. Méthodologie

Une étude de panel sera menée auprès de 100 femmes enceintes suivies à la maternité du CHU de Besançon (France). Les sujets seront recrutés lors de la consultation de la première échographie de suivi habituel de la grossesse. L'étude sera expliquée aux sujets afin d'obtenir leur consentement écrit. Les données administratives, socioéconomiques et médico-obstétricales (suivi et issues de la grossesse) seront collectées à partir de questionnaires *ad hoc* et du dossier médical des patientes.

Évaluation de l'exposition

Après accord de participation, des échantillonneurs passifs NO₂ et O₃ et des stations actives de mesures de particules microscopiques en suspension dans l'air de tailles variées (PM₁ PM_{2,5} PM₁₀) seront disposés à l'intérieur du domicile du sujet (pièce de vie) et à l'extérieur de son habitation. Ces dispositifs de mesure seront disposés pendant une période de 14 jours et leurs positionnements géographiques (GPS) seront relevés. Ces mesures seront répétées trois fois (une fois par trimestre de grossesse). Les moyennes d'exposition en NO₂ et O₃ de la période d'enregistrement seront obtenus après dosage par spectrophotométrie. Les valeurs horaires en particules (PM₁ PM_{2,5} PM₁₀) seront relevées en continu par les échantillonneurs actifs. Un questionnaire activité/exposition sera complété par chacune des femmes afin de connaître leurs déplacements (mode, durée, trajet). Cette approche sera couplée à l'utilisation de différents outils et bases de données : modélisation de la contamination des milieux à une échelle spatiale kilométrique (3km x 3 km) et au pas de temps journalier (modèles atmosphériques issus du modèle régional PREVEST corrigé (Gauthier-Manuel et al., 2022)), intégration des données d'occupation du sol (BDtopo®) et des données démographiques (INSEE), calcul d'un indice de déprivation (FDEP⁴). Ces données seront intégrées à l'échelle des lieux fréquentés par la patiente, en particulier le bâtiment d'habitation à l'aide d'un système d'information géographique.

Approche analytique du niveau d'exposition

Des modèles statistiques permettant la prise en compte de données complexes (corrélation temporelle, spatiale, multi niveau) seront utilisés afin de :

1. analyser l'influence i/ de facteurs physico-chimiques, la zone d'habitation (rurale, périurbaine, urbaine), ii) le milieu de vie (valeurs intra et extra domiciliaires), iii/ de la modulation temporelle (jour, mois, saison) et trimestre de la grossesse iv/ de facteurs socio-économiques ;
2. conduire une confrontation des estimations d'exposition issues des données de mesure et des données fournies par les modélisations journalières de la contamination des milieux à une échelle spatiale fine.

⁴ <https://www.cepidc.inserm.fr/documentation/indicateurs-ecologiques-du-niveau-socio-economique>

Approche exploratoire de la relation exposition –issue de la grossesse

Une quantification de l'influence potentielle de l'exposition aux PPO sera conduite sur différents critères issus du dossier obstétrical (données cliniques, biologiques, échographiques), dont le statut pondéral de la mère, du fœtus/nouveau-né, hypertension artérielle, diabète gestationnel, prématurité...

Le projet sera conduit dans le respect des bonnes pratiques cliniques, de la réglementation, en particulier le respect de la Loi JARDE (projet classé RIPH2). Il sera soumis à l'avis d'un comité de protection de la personne (CPP).

C. Résultats attendus, perspectives et partenariats

Dans un contexte d'« émergence » des photo oxydants, polluants atmosphériques parmi les plus préoccupants, une meilleure quantification de l'exposition permettra la construction de scénarii d'exposition et l'ébauche d'une matrice activité-exposition dans une population particulièrement vulnérable. Ce projet contribuera ainsi à améliorer la démarche d'évaluation quantitative du risque sanitaire actuel, et offrira également une anticipation de l'exposition future à l'O₃ et de ses impacts sanitaires dans un contexte de changement climatique.

Les partenaires pour ce projet sont : UMR 6049 ThéMA, CHU Besançon (*service de gynécologie obstétrique, le CIC inserm 1431*), le Réseau national des associations agréées de surveillance de la qualité de l'air ATMO, Météo-France, Santé Publique France, Swiss TPH (Institut Tropical et de Santé Publique Suisse de Lausanne).

E. Bibliographie

- * Brembilla A, Bernard N, Pujol S, Parmentier A-L, Eckman A, Mariet A-S, Houot H, Tenailleau Q, Thiriez G, Riethmuller D, Barba-Vasseur M, Mauny F. (2019) Pregnancy vulnerability in urban areas: a pragmatic approach combining behavioral, medico-obstetrical, socio-economic and environmental factors. *Scientific Reports* 11; 9(1): 18878.
- * Gauthier-Manuel H, Mauny F, Boilleaut M, Ristori M, Pujol S, Vasbien F, Parmentier A-L, Bernard N, 2022. Improvement of downscaled ozone concentrations from the transnational scale to the kilometeric scale: Need, interest and new insights. *Environmental Research* 210, 112947. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112947>
- * Goodman JE, Prueitt RL, Sax SN, Pizzurro DM, Lynch HN, Zu K, Venditti FJ, 2015. Ozone exposure and systemic biomarkers: Evaluation of evidence for adverse cardiovascular health impacts. *Critical Reviews in Toxicology* 45, 412–452. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1031371>
- * Guo LQ, Chen Y, Mi BB, Dang SN, Zhao DD, Liu R, Wang HL, Yan H. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2019 Mar.;20(3):238-252.
- * Huang I, Mak D, Cheung P, Abraham M, Clemens T, Turner S. A systematic review of associations between maternal exposures during pregnancy other than smoking and antenatal fetal measurements. *Environ Res*. 2019 Jun;173:528-538.
- * Houzé, M.-L., 2006. Préviation et spatialisation des concentrations en ozone troposphérique en Bourgogne (phdthesis). Université de Bourgogne.
- * Iriti M, Faoro F, 2007. Oxidative Stress, the Paradigm of Ozone Toxicity in Plants and Animals. *Water Air Soil Pollut* 187, 285–301. <https://doi.org/10.1007/s11270-007-9517-7>
- * Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kuček A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res*. 2018 Nov;167:144-159.
- * Mariet A-S, Mauny F, Pujol S, Thiriez G, Sagot P, Rietmuller D, Boilleaut M, Defrance J, Houot H, Parmentier A-L, Barba-Vasseur M, Benzenine E, Quantin C, Bernard N. (2018) Multiple pregnancies and air pollution in moderately polluted cities: Is there an association between air pollution and fetal growth? *Environment International*. 121 : 890–987.
- * Menzel DB, 1984. Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. *J Toxicol Environ Health* 13, 183–204.
- * Pascal M, Wagner V, Alari A, Corso M, Le Tertre A, 2021. Extreme heat and acute air pollution episodes: A need for joint public health warnings? *Atmospheric Environment* 249, 118249. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2021.118249>
- * Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, Glinianaia S, Hoggatt KJ, Kannan S, Hurley F, Kalinka J, Srám R, Brauer M, Wilhelm M, Heinrich J, Ritz B. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008;116(6):791-8.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat) :

Les financements acquis (RFM Expo - Anses 2021, C3PO –pôle fédératif de recherche et de formation en santé publique BFC 2021, SPAIR – APR interne du CHU de Besançon 2022, APHEP-fondation Rovaltain 2023) ou en attente (IPOCSI – réponse positive la Région BFC en 2022) nous ont déjà permis de disposer de la modélisation temporelle fine permettant de quantifier les niveaux ambiants journalier (moyen et maximum) d'O₃, de PM₁₀ et de NO₂ en Bourgogne Franche-Comté (BFC) et les capteurs individuels (stations actives PM₁ PM_{2,5} PM₁₀) et échantillonneurs passifs NO₂ et O₃.

- connaissances et compétences requises :

Capacité relationnelle, travail en équipe, compétences en métrologie et traitement de données

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Dans un contexte d'« émergence » des photo oxydants, polluants atmosphériques les plus préoccupants, une meilleure quantification de l'exposition en population humaine est nécessaire, en particulier pour les sujets vulnérable (femmes enceintes ...).

Les objectifs de ce travail de thèse sont : 1) d'évaluer l'exposition aux photo-oxydants chez une population vulnérable (les femmes enceintes) par des approches couplant mesures individuelles et modélisation et de quantifier l'influence de différents facteurs, physico-chimiques, temporels (jour, saison et au cours des trimestres de la grossesse), socio-économiques, territoriaux (urbain, péri-urbain...) et 2) de conduire une approche exploratoire sur l'influence potentielle de l'exposition aux photo-oxydants sur différents paramètres de suivi de la grossesse.

Une étude de panel sera menée auprès de 100 femmes enceintes suivies à la maternité du CHU de Besançon (France). Les sujets seront recrutés lors de la consultation de la première échographie de suivi habituel de la grossesse. Les données seront collectées à partir de questionnaires *ad hoc* et du dossier médical des patientes.

Des mesures seront effectuées au domicile des patientes lors de 3 périodes de 14 jours (aux 3 trimestres de la grossesse). Des échantillonneurs passifs (NO₂ et O₃) et des stations actives de mesures de particules microscopiques (PM₁ PM_{2,5} PM₁₀) seront disposés à l'intérieur et à l'extérieur du domicile du sujet. Cette approche sera couplée à l'utilisation de différents outils dont une modélisation de la contamination des milieux à une échelle spatiale kilométrique (3km x 3 km) et au pas de temps journalier.

Ceci contribuera ainsi à améliorer la démarche d'évaluation quantitative du risque sanitaire actuel, et offrira également une anticipation de l'exposition future à l'O₃ et de ses impacts sanitaires dans un contexte de changement climatique.

In a context of "emergence" of photo oxidants, the most worrying atmospheric pollutants, a better quantification of exposure in the human population is necessary, in particular for vulnerable subjects (pregnant women...).

The objectives of this PhD thesis are:

- 1) to quantify the exposure to photo-oxidants in a vulnerable population (pregnant women) by combining both individual measurements and modelling and to quantify the influence of various factors, physico-chemical, temporal (day, season and during the trimesters of pregnancy), socio-economic, territorial (urban, peri-urban...) and
- 2) to conduct an exploratory approach on the potential influence of exposure to photo-oxidants on different parameters of pregnancy monitoring.

A panel study will be carried out on 100 pregnant women monitored at the maternity hospital of Besançon (France). The subjects will be recruited during the first ultrasound consultation of the usual pregnancy follow-up. Data will be collected from *ad hoc* questionnaires and their patients' medical records. Measurements will be conducted at the patients' homes during 3 periods of 14 days (one by trimester of pregnancy). We will install passive samplers (NO₂ and O₃) and active stations for measuring microscopic particles (PM₁ PM_{2.5} PM₁₀) inside and outside the subject's home. This approach will be coupled with different tools, including models for predicting air pollution in the environment on a kilometre scale (3km x 3 km) and on a daily time step.

This will thus contribute to improving the quantitative assessment of current health risk, and will also offer an anticipation of future exposure to O₃ and its health impacts in a context of climate change.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Ecologie, Environnement

Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés : pollution atmosphérique, ozone, périnatalité, effet sanitaire, population humaine