

Proposition de sujet de thèse de doctorat (PhD) en cotutelle franco-suisse

Etude de la relation entre l'exposition aux particules dans des enceintes ferroviaires souterraines (EFS) et la santé respiratoire des travailleurs

Les effets délétères des particules (PM) de la pollution sur le système respiratoire sont clairement démontrés. Les mécanismes physiopathologiques impliquent un effet direct des particules fines (PM10 et PM2.5) et ultrafines (PUF) et un effet indirect (inflammation et stress oxydant). Des mesures des polluants dans des enceintes ferroviaires souterraines (EFS) montrent des concentrations massiques des PM10 et PM2.5 très supérieures à celles de l'air extérieur et de composition essentiellement métallique (Fe, Cu, Ba). En nombre, les PUF prédominent. Ce projet de thèse vise à évaluer chez les agents de transport parisien la santé respiratoire en lien avec leur exposition professionnelle aux particules de l'air des EFS. Ce projet constitue le pendant épidémiologique du projet de recherche franco-suisse « ROBoCoP », acronyme de Respiratory disease Occupational Biomonitoring Collaborative Project, rattaché au consortium européen CliniMARK (EU COST Action CA 16113), dont l'objectif est de développer les biomarqueurs valides de l'attente précoce de la fonction respiratoire, notamment les biomarqueurs prédictifs de la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO).

La 1^{ère} année de thèse sera consacrée à la préparation de l'étude expérimentale du projet ROBoCop, notamment :

- La construction de l'échantillon représentatif des travailleurs par randomisation stratifiée. Les strates seront définies selon le sexe, l'âge, le niveau d'exposition aux particules et le statut tabagique. Le fichier initial est le fichier de la population active des travailleurs des EFS (n~15000) qui devra être complété de deux variables (statut tabagique et le niveau de l'exposition). L'information sur le statut tabagique sera collectée par le service de médecine du travail courant 2018, à partir des données des consultations périodiques. La variable sur le niveau d'exposition sera créée par la Cellule de Recherche Epidémiologique en santé au Travail (CeREST), sur la base des résultats des campagnes de mesures de la pollution de l'aire dans les EFS et la localisation des postes de travail (renseigné dans le fichier initial). D'après le calcul de la puissance statistique, l'échantillon de l'étude sera de l'ordre de 350 individus pour inclure 300 participants dans l'étude expérimentale.
- L'étude bibliographique et l'élaboration du questionnaire portant sur les variables pouvant interférer sur le niveau du potentiel oxydant mesuré dans l'air exhalé et la fonction respiratoire. Ce questionnaire sera testé et validé dans le cadre de l'étude-pilote du projet ROBoCop, réalisée lors du premier semestre de 2019.
- La finalisation du protocole de l'étude expérimentale, intégrant les résultats et les conclusions de l'étude pilote du projet ROBoCop et les contraintes organisationnelles et techniques du service de médecine du travail et de la RATP.

Le travail de cette première année donnera lieu à la valorisation du questionnaire validé et du protocole dans une publication scientifique et une communication scientifique à un congrès d'épidémiologie et/ou de médecine de travail.

La 2^{ème} année de thèse sera consacrée à l'analyse et la valorisation des données de l'étude exploratoire de la fonction respiratoire des travailleurs de la RATP conduite par le service de médecine du travail. Pour cela, il est prévu notamment :

- Une reconstitution individuelle rétrospective de l'exposition professionnelle aux particules des agents ayant participé à l'étude à partir des données des mesures d'exposition disponibles.
- Une reconstitution individuelle du statut tabagique et des variables – facteurs de confusion potentiels à partir des dossiers médicaux.
- Une validation des résultats de la spirométrie par un médecin spécialiste en pneumologie et la détermination d'un ou plusieurs paramètres pertinents pour l'analyse du lien avec l'exposition aux particules.
- L'analyse statistique de la relation entre l'exposition et le/les paramètres de la fonction respiratoire, ajustée sur le statut tabagique et les facteurs de confusion éventuels.
- Le repérage des agents ayant été également inclus dans l'étude expérimentale du projet ROBoCoP pour une éventuelle analyse de l'évolution de la fonction respiratoire en lien avec l'exposition professionnelle aux particules.

Le travail de cette 2^{ème} année donnera lieu à la publication des résultats de l'analyse de la relation entre l'exposition aux particules et l'état de la fonction respiratoire des travailleurs du transport parisien ainsi qu'à la présentation de ces résultats lors d'un congrès en épidémiologie et/ou de médecine de travail.

La 3^{ème} année de thèse sera consacrée à la participation à la réalisation de l'étude expérimentale du projet ROBoCoP et analyse des données, notamment :

- La supervision de la collecte des données via l'administration du questionnaire (élaborée lors de la 1^{ère} année).
- La reconstitution rétrospective individuelle de l'exposition professionnelle aux particules.
- L'analyse statistique de la relation entre l'exposition aux particules dans les EFS et le niveau du potentiel oxydant mesuré dans l'air exhalé et, éventuellement, d'autres indicateurs biologiques d'effet précoce sur la fonction respiratoire (le choix des indicateurs biologiques sera déterminé lors de l'étude-pilote du projet ROBoCoP).
- Eventuellement et sous réserve de puissance statistique suffisante, l'analyse de l'évolution de la fonction respiratoire en lien avec l'exposition professionnelle aux particules.

Le travail de cette 3^{ème} année donnera lieu à la rédaction de deux manuscrits d'articles portant sur les résultats d'analyses statistiques décrites ci-dessus. Un mémoire de thèse sur articles sera rédigé et soumis à l'Ecole doctorale à la fin de la 3^{ème} année en vue de la soutenance du doctorat universitaire.

Cette thèse sera dirigée par la Prof. Guseva Canu de l'Université de Lausanne (Suisse), investigatrice principale du projet ROBoCoP, avec une co-direction du Dr. Benjamin Guinhouya de l'Université de Lille (France). Le doctorant(e) sera inscrit(e) à la fois à l'Ecole doctorale « Biologie et santé » de l'Université de Lille et à l'Ecole doctorale Life Sciences de l'Université de Lausanne dans le cadre d'une cotutelle entre les deux établissements, sous réserve d'acceptation du dossier par l'Université de Lausanne. Le doctorant sera recruté par la RATP sous contrat de thèse, dans le cadre

du dispositif CIFRE et accueilli(e) au sein de la CeREST à Paris (France), sous la responsabilité de l'épidémiologiste de la RATP, Dr. Nicolas Méthy et du médecin du travail, Dr. Amélie Debatisse, durant les 3 années de thèse.

Le candidat doit être titulaire d'un Master 2 en Santé publique ou équivalent et avoir de bonnes connaissances en biologie et physiologie humaine, épidémiologie et biostatistiques. Une maîtrise parfaite (écrite et orale) de la langue française est exigée, ainsi qu'une très bonne capacité rédactionnelle en anglais. La thèse faisant partie d'un projet de recherche pluridisciplinaire, le candidat doit être capable de travailler en équipe, aussi bien avec des agents et le personnel médical de la RATP et des chercheurs (épidémiologistes, chimistes, hygiénistes industriels et toxicologues).

Les directeurs, les responsables de thèse à la RATP et le doctorant se rencontreront au moins une fois tous les deux mois et échangeront par mail et téléphone autant que nécessaire pour le bon déroulement et le suivi de cette thèse.

Le dossier de candidature sera composé de votre curriculum vitae (CV), d'une lettre de motivation, de bulletin des notes obtenues au Master (M2), d'une lettre de recommandation ainsi que les coordonnées de votre encadrant de stage de M2.

- Date limite de candidature : **25 septembre 2018**
- Adresses e-mail pour envoi de candidature : Irina.Guseva-Canu@chuv.ch; amelie.debatisse@ratp.fr ; benjamin.guinhouya@univ-lille2.fr
- Date de recrutement : Novembre-Décembre 2018
- Pour tous renseignements complémentaires, vous pouvez joindre :

Dr. Nicolas Méthy au +33 1 58 76 66 23

Dr. Amélie Debatisse au +33 1 58 76 79 12.

Prof. Irina Guseva Canu au +41 21 314 62 24