

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2009 du programme Contaminants Ecosystèmes Santé (CES)

ACRONYME et titre du projet	Page
AMORE - Analyses Multi-critères pour le développement d'un Outil d'aide à la décision en vue de la prévention des Risques Environnementaux	3
Bimuce - Etude génétique des mécanismes d'action du Bisphenol A (BPA) dans le système nerveux central mâle. Caractérisation comportementale, neuroanatomique et neuroendocrine des effets induits par une exposition périnatale versus adulte à de faibles doses de BPA	4
BIO2NEA - Marqueurs biologiques appartenant aux chemins physiopathologiques oxydant et nitrosant en relation avec l'environnement et l'asthme.	5
ConPhyPoP - Contamination et Physiologie des Poissons exposés aux Polluants	6
COSTAS - Contaminants dans le système trophique phytoplancton, zooplancton, anchois, sardine	8
EMERGENT - Développement et application d'une méthode de marquage de l'ADN par des nanoparticules magnétiques pour définir le rôle des transferts horizontaux de gènes entre bactéries dans les processus de bio-atténuation des polluants du sol.	9
Melodie-Reve - Métaux Lourds, Désordres Immunitaires Ecotoxicologie Intestinale & (bio)-Remédiation in Vivo: Evaluation des impacts et traitements potentiels	10
Nanobiotox - Conséquences toxicologiques de l'exposition pulmonaire aux nanoparticules biodégradables.	11
NISTEC - Nouvelles stratégies in vitro pour l'évaluation de la cytotoxicité et la génotoxicité des contaminants de l'environnement	12
NOISE-ADDPROTECT - Additivité d'agents protecteurs du trauma sonore	13
NormaRHIZO - Vers la normalisation du RHIZOtest pour l'évaluation de la phytodisponibilité des éléments traces en sols contaminés	14
PAstHma 17 - Implication des hydrocarbures polycycliques aromatiques dans la polarisation Th17 dans l'asthme sévère	15
PEPSEA - Transformation et transfert de PPCPs et de leurs métabolites dans les eaux côtières méditerranéennes	16
PHARMECO - Les médicaments contaminants environnementaux : Existe t-il un risque de toxicité pour le foie normal ou obèse?	17

RIPOST - Recherche Interdisciplinaire sur la Problématique OSTRéicole du Bassin d'Arcachon: approches in situ et expérimentale	18
RODENT - Impacts des rodenticides anticoagulants sur les écosystèmes - adaptation des populations de rongeurs cibles et effets sur leurs prédateurs	19
SENDEFO - Sensibilité des communautés bactériennes aquatiques au carbendazime et capacités à dégrader ce fongicide	20
SoudoNano - Rôle des nanoparticules métalliques dans les altérations pulmonaires induites par l'exposition aux fumées de soudage	21

Programme Contaminants Ecosystèmes Santé

Edition 2009

Titre du projet

AMORE - Analyses Multi-critères pour le développement d'un Outil d'aide à la décision en vue de la prévention des Risques Environnementaux

Résumé

Les écosystèmes aquatiques continentaux constituent des cibles essentielles des politiques nationale et européenne de protection et de gestion des ressources, notamment au travers de la directive cadre sur l'eau et de la réglementation REACH. Les méthodes actuelles d'évaluation du risque écotoxicologique ne prennent en compte qu'une partie de l'information utilisable. En outre, les conclusions sont purement dichotomiques ('absence de risque' versus 'absence de risque non démontrée'). Dans le cadre du projet AMORE, nous proposons de développer un outil d'aide à la décision basé sur une approche graduée des risques, capable d'intégrer la totalité de l'information disponible par des approches multi-critères et fournissant aux parties prenantes une information lisible sur les incertitudes. Une première étape visera à consolider les approches actuelles en proposant un guide d'application opérationnel mettant l'accent sur les critères de recevabilité des données écotoxicologiques et sur le traitement statistique des données.

Pour ce dernier point, nous proposerons une méthodologie bayésienne pour la détermination de seuils écotoxicologiques en cas de faible nombre de données. Une deuxième étape cherchera à dépasser les méthodes actuelles pour proposer une évaluation détaillée des expositions et des effets, qui, à la fois, tient compte des spécificités des substances et des milieux étudiés et se fonde sur les dernières avancées scientifiques, en particulier les méthodes in silico. Des améliorations pourront être proposées sur : (i) la caractérisation physico-chimique et le transport réactionnel de la substance dans le milieu ; (ii) la prise en compte de la biodisponibilité ; (iii) l'intégration de résultats des tests écotoxicologiques à l'échelle des populations ; (iv) l'orientation de l'analyse des effets vers des espèces pertinentes pour le site à étudier ; (v) les approches structure-activité (QSARs) pour prédire les caractéristiques toxicologiques des substances à partir de leurs structures chimiques.

Ces voies d'amélioration qui ont été définies correspondent à des domaines de recherche 'mûrs', autrement dits pouvant être incorporés raisonnablement dans un outil d'aide à la décision. Une troisième étape, dite 'multi-critères', visera à collecter, hiérarchiser et intégrer par des indicateurs globaux l'ensemble de l'information collectée ou générée au cours des deux étapes précédentes, en relation avec la substance et le milieu à étudier. Cette étape intégrera une réflexion concrète sur la caractérisation et la communication des incertitudes, visant à fournir aux parties prenantes une information exhaustive et transparente sur les incertitudes cumulées le long de la chaîne d'évaluation. L'étape finale consistera à intégrer l'ensemble des éléments développés au cours de ces trois étapes dans un outil logiciel d'aide à la décision. Le consortium d'AMORE regroupe à la fois un gestionnaire majeur des cours d'eaux français et trois organismes ayant pour mission la production de connaissances scientifiques de pointe et d'expertise en appui aux pouvoirs publics.

Ainsi, les résultats de ce projet seront diffusés vers la communauté scientifique internationale, par la parution de publications scientifiques, vers les parties prenantes, grâce au logiciel d'aide à la décision, et vers les étudiants, en intégrant les sorties du projet aux formations dans lesquelles le consortium d'AMORE est impliqué.

Partenaires

INSTITUT NATIONAL DE L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL ET DES RISQUES
ELECTRICITE DE France

	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire - IRSN CEMAGREF GROUPEMENT DE LYON
Coordinateur	Alexandre PERY alexandre.pery@ineris.fr
Aide de l'ANR	435 000 euros
Début et durée	Décembre 2009 - 36 mois
Référence	ANR-09-CESA-015

Titre du projet	Bimuce - Etude génétique des mécanismes d'action du Bisphenol A (BPA) dans le système nerveux central mâle. Caractérisation comportementale, neuroanatomique et neuroendocrine des effets induits par une exposition périnatale versus adulte à de faibles doses de BPA
Résumé	<p>Le Bisphenol A (BPA) est un monomère hormono-mimétique massivement produit et utilisé dans la fabrication d'une très grande variété de contenants en polycarbonates, destinés au conditionnement et au stockage de produits et boissons alimentaires (dont les biberons), et de composites dentaires. Le BPA est libéré à partir de composites dentaires ou de contenants dans les produits alimentaires, même dans des conditions normales d'utilisation. Des études récentes ont montré, que dans les pays industrialisés, la contamination par le BPA concerne une majeure partie de la population. L'effet perturbateur de faibles doses du BPA sur la santé des animaux de laboratoire, en particulier sur les fonctions de reproduction, a été bien établi. La première étude épidémiologique chez l'Homme vient de montrer une association très claire entre les taux urinaires de BPA et le risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques. Néanmoins, jusqu'à présent, les mécanismes d'action du BPA restent encore mal connus. Le BPA a été initialement décrit comme un composé estrogénique, à faible affinité pour les récepteurs des estrogènes (ERα et ERβ). Depuis, d'autres activités (anti-estrogénique et anti-androgénique) ont été rapportées pour le BPA. Or, la testostérone (T), via l'activation des voies de signalisation des ER et des récepteurs des androgènes (AR), joue un rôle critique dans l'organisation et l'activation des fonctions centrales chez le mâle. Pendant la période périnatale, elle masculinise les circuits neuronaux, potentialisant ainsi les comportements et fonctions typiques des mâles. De ce fait, différents comportements (accouplement, agression, anxiété, mémoire spatiale) et fonctions neuroendocrines (rétrocontrôle de la libération des gonadotrophines, croissance) sont sexuellement dimorphiques. A l'âge adulte, la T est impliquée dans le maintien des comportements mâles et la régulation des fonctions émotionnelles et cognitives. Au vu des études précédentes, l'exposition au BPA au cours du développement altère l'organisation cérébrale chez les animaux. Cependant, si les résultats sont probants pour l'activité locomotrice, ils le sont moins pour d'autres comportements (comportement sexuel, anxiété, mémoire spatiale..) où les quelques études effectuées ne convergent pas. Par ailleurs, les effets liés à l'exposition au BPA à l'âge adulte ont reçu très peu d'attention.</p> <p>Dans le projet proposé ici, trois partenaires ayant des expertises très complémentaires associent leurs compétences afin de :</p> <p>i) Réaliser une large caractérisation comportementale, neuroanatomique et neuroendocrine des effets de l'exposition périnatale versus adulte à de faibles doses de BPA sur le système nerveux central de souris. L'étude comportementale inclura les comportements mâles (accouplement, agression, préférence olfactive) et</p>

cognitifs (mémoire spatiale, anxiété, dépression). L'étude neuro-anatomique s'intéressera aux effets du BPA sur le nombre de neurones et la densité des fibres et projections dans les régions sexuellement dimorphiques, importantes dans l'expression de comportements mâles. L'effet du BPA sur la neurogenèse adulte, sous-tendant la plasticité hippocampique et olfactive, sera également évalué, respectivement, dans le gyrus dentelé et la zone sous-ventriculaire. ii) Disséquer les mécanismes d'action du BPA, encore méconnus à ce jour, dans les réponses comportementales et neuroendocrines où un effet a été observé. Pour cela, nous utiliserons des modèles de souris invalidées pour l'AR ou les ER spécifiquement dans le système nerveux. Les souris sélectivement invalidées pour l'AR dans le système nerveux, ont été récemment obtenues par le partenaire coordinateur de ce projet, grâce à l'utilisation du système Cre-loxP de mutagenèse conditionnelle. Les autres lignées invalidées pour les ER α et ER β sont en cours de génération.

Partenaires

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR PARIS B
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE TOURS
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR PARIS B

Coordinateur

Sakina MHAOUTY-KODJA
smhaouty@snv.jussieu.fr

Aide de l'ANR

565 000 euros

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-CESA-006

Titre du projet

BIO2NEA - Marqueurs biologiques appartenant aux chemins physiopathologiques oxydant et nitrosant en relation avec l'environnement et l'asthme.

Résumé

Les marqueurs biologiques représentent un intérêt certain pour l'étude des maladies complexes. L'asthme est un problème important de santé publique et son étiologie demeure mal connue. Il existe peu d'études épidémiologiques conduites dans de larges populations qui se soient intéressées à un continuum depuis l'environnement jusqu'à la maladie en incorporant l'étude de marqueurs biologiques appartenant à des chemins physiopathologiques spécifiques. Certaines expositions environnementales et l'inflammation des voies aériennes, qui est caractéristique de l'asthme, génèrent dans le poumon des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, parmi lesquelles le monoxyde d'azote (NO). Le projet BIO2NEA s'inscrit dans une approche globale des stress oxydant et nitrosant dans l'asthme. Les objectifs du projet sont d'étudier les associations de marqueurs biologiques des chemins physiopathologiques oxydant et nitrosant 1) avec le tabac, l'alimentation, la pollution atmosphérique et l'exposition professionnelle aux produits de nettoyage ; et 2) avec l'asthme, l'asthme actuel, la sévérité de l'asthme et la fonction ventilatoire. La modification de ces associations par des variants dans les gènes impliqués dans les deux chemins physiopathologiques sera aussi étudiée. Les marqueurs biologiques considérés sont le niveau de nitrite/nitrate dans le plasma et le condensat de l'air expiré, et les activités enzymatiques antioxydantes que sont la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT) dans les érythrocytes. Les gènes sont les gènes NOS1, NOS2A et NOS3 de la famille des NO synthétase et les gènes SOD1, GPX1 et CAT. BIO2NEA porte sur

une large étude épidémiologique portant sur l'asthme, dans un contexte pluridisciplinaire autour de spécialistes en épidémiologie, maladies respiratoires, biologie et génétique : étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA). EGEA a obtenu une certification ISO 9001:2000 pour le recueil des données et la collection biologique. Toutes les données épidémiologiques, les échantillons biologiques et les équipements nécessaires à la réalisation du programme sont d'ores et déjà disponibles. Le budget est demandé pour une durée de 3 ans (2010-2012) afin de 1) coordonner le projet, 2) évaluer la consommation journalière de nitrites et de nitrates à partir de l'alimentation, 3) doser le niveau de nitrite/nitrate dans le plasma et le condensat de l'air expiré chez 1222 adultes, 4) doser les activités SOD, GPx et CAT dans les érythrocytes chez 1403 adultes, 5) réaliser les analyses statistiques et 6) présenter les résultats à des congrès internationaux. Une étude de faisabilité a été menée cet automne et a fourni des résultats encourageants. Les résultats obtenus permettront d'accroître les connaissances 1) dans le rôle des déterminants environnementaux intervenant dans les phases précoces de la maladie et donc aideront à la prévention, et 2) dans la pertinence de marqueurs spécifiques pour évaluer l'exposition et étudier la maladie.

Partenaires

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE
- ADR PARIS XI - ADR 15
UNIVERSITE DE LILLE II [DROIT ET SANTE]
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE
- ADR DE LYON - ADR 5
INSERM ADR PARIS V11

Coordinateur

Rachel NADIF
rachel.nadif@inserm.fr

Aide de l'ANR

330 000 euros

Début et durée

Octobre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-CESA-001

Titre du projet

ConPhyPoP - Contamination et Physiologie des Poissons exposés aux Polluants

Résumé

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont une vaste famille de polluants organiques, présents dans l'environnement sous forme de mélanges complexes de plusieurs dizaines de composés dont les proportions varient selon leur origine. En raison de l'activité anthropique, ils sont émis de façon croissante dans l'environnement. Dans les écosystèmes aquatiques, les HAP sont essentiellement présents dans le sédiment et dans les premiers maillons de la chaîne trophique par des organismes ayant une capacité de métabolisation faible. En fonction de leur biologie et de leur cycle de vie, les poissons peuvent être exposés à ces HAP soit par contact avec le sédiment, soit par la voie trophique. Il est maintenant clairement démontré que les HAP altèrent la physiologie des poissons et que les stades embryo-larvaires sont particulièrement sensibles à toutes perturbations.

Dans le cadre du projet ConPhyPoP, nous analyserons les conséquences d'exposition d'un poisson modèle, le zebrafish (*Danio rerio*), à des HAP en mélange en veillant à respecter au maximum la pertinence écologique au niveau des voies d'exposition et des doses. Nous analyserons la contamination (composés parents et métabolites) ainsi que l'activation des mécanismes de métabolisation. Nous évaluerons les effets d'une exposition aux HAP sur les grands processus physiologiques : développement, croissance, immunité, digestion, osmorégulation, comportement, métabolisme et reproduction. Une approche modélisatrice intégrative de ces résultats sera développée. Ces évaluations réalisées tout au long

du cycle de vie de l'animal porteront sur l'ontogenèse et l'analyse de l'intégrité fonctionnelle de ces processus ainsi que la possibilité de transmission aux générations suivantes et nous permettront d'évaluer les conséquences à long-terme d'une exposition à des HAP, les relations entre altération de l'ontogenèse et dysfonctionnement d'un processus physiologique et donc d'identifier des indicateurs précoces de phénotypes tardifs et de proposer des hypothèses mécanistiques sur l'apparition de ces phénotypes symptomatiques d'une exposition aux HAP. Nous étudierons également la génotoxicité et la tumorigénèse. Le zebrafish est reconnu comme modèle pour l'altération des fonctions physiologiques et les pathologies chez les vertébrés y compris chez l'homme et nous pensons que ConPhyPoP permettra d'obtenir des informations sur les conséquences, en particulier à long-terme, d'une exposition des vertébrés à des HAP. Nous généraliserons les résultats principaux, en particulier les indicateurs précoces de phénotypes tardifs, obtenus chez le poisson zèbre à 2 autres espèces de poissons utilisés en écotoxicologie (médaka et truite arc-en-ciel). L'objectif de ce volet appliqué est double et s'inscrit dans le cadre de la mise en place de la réglementation REACH qui exige de tester l'écotoxicité des molécules chimiques et de limiter en même temps les tests sur animaux. Les tests actuels sont réalisés en voie aqueuse ce qui est satisfaisant pour des molécules hydrosolubles mais pas pour des molécules hydrophobes. Par ailleurs, les tests recommandés actuellement et la restriction des tests sur poissons au stade embryo-larvaire (considérés comme test in vitro) pour satisfaire les recommandations de REACH nécessitent pour caractériser pleinement l'écotoxicité de molécules chimiques de disposer d'un panel le plus large possible d'indicateurs précoces d'effets tardifs.

Dans ConPhyPoP, nous prendrons en compte les aspects toxicologiques, physiologiques et les traits de vie des poissons pour 1) construire une image pertinente des effets des HAP, 2) fournir des informations sur les mécanismes d'action des HAP sur les organismes vertébrés, 3) transférer à d'autres espèces de poissons et 4) produire un test embryo-larvaire satisfaisant les recommandations de REACH pour caractériser l'écotoxicité des produits chimiques (en particulier hydrophobes) grâce à un large panel d'indicateurs précoces de phénotypes tardifs.

Partenaires

INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE POUR EXPLOITATION DE LA MER - CENTRE DE NANTES
 UNIVERSITE BORDEAUX I
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE CENTRE POITOU-CHARENTES
 UNIVERSITE DU HAVRE
 UNIVERSITE BORDEAUX I
 INSTITUT PASTEUR
 INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE NANTES
 INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE RENNES

Coordinateur

Xavier COUSIN
 xavier.cousin@ifremer.fr

Aide de l'ANR

740 000 euros

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-CESA-002

Titre du projet

COSTAS - Contaminants dans le système trophique phytoplancton, zooplancton, anchois, sardine**Résumé**

L'objectif scientifique principal du projet COSTAS est d'apporter des connaissances utiles à l'appréhension des conditions qui favorisent l'accumulation et les transferts de contaminants organiques et métalliques au niveau des premiers échelons trophiques (autotrophes et hétérotrophes), puis dans un réseau de petits poissons pélagiques (anchois, sardine) dans le golfe du Lion. La problématique scientifique de ce projet s'inscrit donc dans un contexte de dégradation des écosystèmes en général, de volonté politique pour une gestion durable des ressources aux niveaux régional, européen et mondial et d'un besoin d'amélioration des connaissances pour donner les bases scientifiques à une telle gestion. L'étude portera sur la contamination des écosystèmes marins par trois groupes de composés et éléments chimiques : les contaminants organiques persistants (polychlorobiphényles -PCB et polybromodiphényléthers -PBDE), le mercure (Hg) et le méthylmercure (CH₃Hg) et d'autres métaux (Pb, Cd, Cu, Ag, Zn...) et leurs traceurs isotopiques. Dans le schéma intégral des cycles biogéochimiques des contaminants dans les écosystèmes marins, l'assimilation des composés et éléments anthropiques dans les premiers maillons trophiques du plancton est encore mal comprise. Pourtant, les populations planctoniques jouent un rôle pivot dans l'écosystème marin en canalisant la matière organique vers les niveaux trophiques supérieurs. Il s'agira donc d'étudier une chaîne trophique complète eau/phytoplancton/zooplancton/petits pélagiques (sardine et anchois) afin d'identifier et paramétrer les transferts des contaminants et des éléments étudiés dans ce réseau. Les poissons petits pélagiques représentent une ressource exploitée importante dans le Golfe du Lion et un maillon trophique essentiel, entre le plancton et les espèces piscivores, elle-même exploitées. Leur contamination est donc un vecteur de transfert des contaminants vers le large et surtout vers des prédateurs supérieurs. Les objectifs scientifiques du projet suivent une progression logique depuis la caractérisation de la contamination aux premiers échelons trophiques (incluant l'étude de la spéciation et de la biodisponibilité des éléments et des composés chimiques dans la colonne d'eau) jusqu'à la compréhension et la modélisation du devenir et des processus de la bioaccumulation et de la bioamplification des contaminants chez certains poissons pélagiques dans le Golfe du Lion. L'approche choisie intègre la dimension écologique du réseau trophique et celle de la biogéochimie des contaminants. Elle est basée sur l'utilisation en parallèle, sur un réseau trophique court, de traceurs « chimiques » (contaminants organiques et métalliques) et de traceurs « biologiques » (isotopes stables du carbone et de l'azote, acides gras) caractéristiques de l'écologie des espèces ciblées (cycle de vie, régime alimentaire...). L'étude de la dynamique de ces traceurs en parallèle de l'analyse des contaminants apportera des informations qualitatives et quantitatives quant aux mécanismes conditionnant la bioaccumulation de ces substances toxiques dans les tissus des petits pélagiques (distribution tissulaire, élimination, métabolisation) et l'influence de facteurs ontogéniques (croissance, reproduction, migration). Les tâches reposent sur des compétences en biologie, écologie, biogéochimie et physique marines qui sont mises en œuvre dans des actions d'acquisition de données (campagnes multidisciplinaires pendant la première année), d'analyse et de modélisation intégrée. Les travaux de modélisation visent à une interprétation spatialisée et dynamique des observations et également à une première approche intégrative (biogéochimie, écologie, et physique) du transfert des contaminants vers les premiers niveaux trophiques. Un premier bilan dynamique énergétique (DEB anchois) sera également réalisé pour modéliser la bioaccumulation des contaminants chez l'anchois. Une meilleure compréhension des mécanismes de contamination des organismes marins et des chaînes trophiques constitue en effet un élément clé pour préserver et gérer durablement, dans une approche systémique, cette ressource naturelle porteuse d'enjeux économiques et sociétaux.

Partenaires

INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE POUR EXPLOITATION DE LA MER - CENTRE DE NANTES

	UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE [AIX-MARSEILLE II] INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT - IRD CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE PROVENCE
Coordinateur	Jacek TRONCZYNSKI Jacek.Tronczyński@ifremer.fr
Aide de l'ANR	650 000 euros
Début et durée	Décembre 2009 - 36 mois
Référence	ANR-09-CESA-007

Titre du projet

EMERGENT - Développement et application d'une méthode de marquage de l'ADN par des nanoparticules magnétiques pour définir le rôle des transferts horizontaux de gènes entre bactéries dans les processus de bio-atténuation des polluants du sol.

Résumé

Les communautés bactériennes du sol sont dotées d'un potentiel génétique considérable et de mécanismes adaptatifs extrêmement efficaces qui en font des acteurs clés des processus de la dépollution des sols contaminés par les substances chimiques xénobiotiques produites par l'homme. Le processus de bio-atténuation par lequel un sol est capable de s'auto-épurer naturellement des polluants chimiques d'origine anthropique grâce à ses microorganismes indigènes demeure encore mal compris et de ce fait ne peut encore guère être complété par des procédés actifs de bio-remédiation basés sur l'utilisation de souches bactériennes sélectionnées ou construites génétiquement. Ceci est dû à la difficulté d'étudier des microorganismes dont seule une très faible proportion peut être cultivée et propagée in vitro. Le processus de bio-atténuation fait aussi appel à des mécanismes génétiques complexes comme les transferts horizontaux de gènes entre bactéries qui sont particulièrement difficiles à étudier in situ.

Le projet « Emergent » se propose d'aborder l'étude de la bio-atténuation dans les sols en développant une nouvelle approche technologique d'étude des transferts horizontaux de gènes in situ. Elle sera appliquée pour comprendre comment a pu se créer récemment un gène mosaïque bactérien impliqué dans l'étape initiale de dégradation du pesticide xénobiotique lindane (gamma-hexochlorocyclohexane) et comment ce gène mais aussi les autres gènes nécessaires à la complète minéralisation du lindane peuvent être disséminés dans la microflore et accroître naturellement les potentialités de bio-atténuation ou servir pour des programmes de bio-remédiation. D'un point de vue technologique, le projet « Emergent » développera grâce à son consortium de partenaires aux compétences pluridisciplinaires et complémentaires une nouvelle technologie consistant à greffer sur des molécules d'ADN des nanoparticules magnétiques, permettant dans un second temps de manipuler, grâce à des micro-aimants les cellules bactériennes marquées par cet ADN. Cette technologie sera appliquée pour récupérer spécifiquement les bactéries de la microflore indigène d'un sol ayant été transformées génétiquement par des molécules marquées d'ADN chromosomique ou plasmidique contenant les gènes impliqués dans la dégradation du lindane. Nos objectifs seront de manipuler ces cellules isolées, de les identifier et même, grâce à une combinaison des technologies de micromanipulation, d'amplification génique et de séquençage haut-débit, de décrypter totalement leur génome pour appréhender les mécanismes moléculaires de la bio-atténuation. Les objectifs du projet «

	Emergent » sont de développer et valider les protocoles de greffage et de manipulation cellulaire, d'abord en conditions in vitro sur du matériel biologique domestiqué (bactéries modèles) avant de réaliser les expérimentations sur des échantillons de sol et aborder les cellules bactériennes indigènes.
Partenaires	<p>ECOLE CENTRALE DE LYON CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE ALSACE INSTITUT POLYTECHNIQUE DE GRENOBLE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE RHONE-ALPES SECTEUR ALPES</p>
Coordinateur	<p>Pascal SIMONET pascal.simonet@ec-lyon.fr</p>
Aide de l'ANR	550 000 euros
Début et durée	Octobre 2009 - 36 mois
Référence	ANR-09-CESA-013

Titre du projet	Melodie-Reve - Métaux Lourds, Désordres Immunitaires Ecotoxicologie Intestinale & (bio)-Remédiation in Vivo: Evaluation des impacts et traitements potentiels
Résumé	<p>Le projet "Mélodie-Reve" se compose de deux axes complémentaires où "Mélodie" s'entend pour "Métaux lourds, désordres immunitaires et écotoxicologie intestinale" et "Reve" pour "(bio)Remédiation in vivo". La proposition objective les aspects écotoxicologiques de l'exposition orale aux sels de métaux lourds (ML) sur l'écosystème intestinal, en ciblant particulièrement le rôle central de la flore dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Nous pensons en effet que les altérations de l'écosystème digestif, consécutives à une exposition chronique aux ML, influencent fortement l'immunité des muqueuses en induisant et/ou favorisant les affections gastro-intestinales latentes et préexistantes au-delà de l'impact bien connu des ML sur l'immunité et la balance oxydative. Nous envisageons dans un premier temps de caractériser chez la souris l'influence d'une exposition orale et chronique à de faibles doses de sels de ML (plomb et cadmium, distinctement) en conditions basales ainsi que dans des situations pathologiques telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et des infections d'origines intestinales. En plus d'établir le rôle pro- ou anti-inflammatoire des ML et leur impact sur les réponses immunes intestinales (facteurs de risques), une attention particulière étudiera les effets de ces xénobiotiques sur la flore (dysbiose). La contribution de la flore dans la dissémination de ces composés toxiques au sein de l'organisme et de leurs effets sera également abordée. Le but ultime est de proposer une approche préventive et thérapeutique pour contrer les effets délétères de ces contaminants métalliques, basée sur la manipulation du microbiote intestinal. En effet, l'utilisation de bactéries lactiques et de levures naturelles sélectionnées peut non seulement limiter les risques d'entrée et de persistance des ML au niveau du tractus digestif (bioremédiation), mais ces microorganismes alimentaires peuvent aussi en réduire les effets (action probiotique, en fonction de leurs propriétés intrinsèques anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-génotoxiques). A cette stratégie s'ajoute l'application novatrice du génie génétique permettant l'expression de protéines de surfaces recombinantes hétérologues (telle la métallothionéine) afin d'accroître la biosorption bactérienne, l'immobilisation et la clairance des ML. En conclusion, ce projet interdisciplinaire utilise donc à la fois des modèles in vitro et animaux de pathologies digestives, en intégrant des champs d'expertise en toxicologie, microbiologie, et immunologie afin d'évaluer l'impact des ML sur l'immunité et l'écophysiologie intestinale. Le recours à une stratégie biothérapeutique et à</p>

l'utilisation d'outils innovants sont aussi d'un intérêt majeur pour traiter la toxicité directe et indirecte des ML et envisager des bénéfices cliniques et économiques évidents.

Partenaires

INSTITUT PASTEUR DE LILLE
INSTITUT PASTEUR DE LILLE
INSTITUT PASTEUR DE LILLE

Coordinateur

Benoit FOLIGNE
benoit.foligne@ibl.fr

Aide de l'ANR

355 000 euros

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-CESA-016

Titre du projet

Nanobiotox - Conséquences toxicologiques de l'exposition pulmonaire aux nanoparticules biodégradables.

Résumé

L'exposition aux nanoparticules est susceptible de favoriser des effets toxiques importants tels qu'une réponse inflammatoire ou oxydative ou encore une réaction allergique. De nombreuses études portent sur la toxicité des nanoparticules manufacturées non dégradables, mais peu de travaux se sont intéressés à celle des nanoparticules biodégradables utilisées en thérapeutique comme « nanomédicaments ». Ce projet a pour but d'explorer la toxicité induite par l'inhalation de nanoparticules polymériques biodégradables en raison de leur intérêt grandissant pour l'administration par voie pulmonaire de molécules actives. Il est crucial d'étudier les effets induits par ce type de traitements au niveau pulmonaire, voire d'évaluer leur éventuelle translocation. Par ailleurs, l'exposition de personnels manipulant de tels systèmes au sein de l'environnement de travail constitue un intérêt supplémentaire pour mener ce type d'étude. Sur le plan expérimental, le projet permettra de mettre en évidence de manière systématique les relations qui existent entre les propriétés physico-chimiques, la biodisponibilité et la toxicité des nanoparticules biodégradables de poly(lactide-co-glycolide), un des polymères les plus utilisés en thérapeutique. Ainsi, des nanoparticules de propriétés physico-chimiques différentes (diamètre et propriétés de surface) seront conçues et caractérisées en vue des études biologiques. Nous aborderons tout d'abord la translocation des particules sur un modèle formant des monocouches avec des jonctions étroites et sécrétant du mucus, utilisé par plusieurs équipes pour comprendre les mécanismes de transport des molécules actives. Il s'agit de cellules Calu3 qui forment des monocouches à l'interface air/eau. Les études de capture des nanoparticules seront entreprises à l'aide de co-cultures macrophages alvéolaires/cellules 16HBE pour essayer de se rapprocher au mieux des conditions physiologiques. Les études de capture des nanoparticules seront entreprises à l'aide de co-cultures macrophages alvéolaires/cellules 16HBE pour essayer de se rapprocher au mieux des conditions physiologiques. A l'aide de ce modèle, nous mesurerons la réponse inflammatoire et oxydative. Parallèlement, l'éventuelle modification fonctionnelle de cellules dendritiques humaines et murines sera déterminée après incubation des nanoparticules en présence de ces cellules. Nous déterminerons aussi le devenir in vivo des nanoparticules après administration par voie pulmonaire en utilisant des techniques de microscopie à fluorescence permettant un suivi en temps réel des particules inhalées chez la souris saine ou porteuse de tumeurs du poumon. Enfin, nous nous intéresserons à la toxicité in vivo des nanoparticules en étudiant particulièrement les réponses biologiques des cellules capables de capturer les nanoparticules dans l'arbre pulmonaire sur des modèles de souris transgéniques portant le gène reporter luc sous contrôle des promoteurs du TNFalpha, de l'NFkB et d'iNOS ainsi que la réponse oxydative et inflammatoire dans les liquides broncho-alvéolaires.

Partenaires	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR SUD UNIVERSITE DE PARIS XI [PARIS- SUD] UNIVERSITE GRENOBLE I [Joseph Fourier]
Coordinateur	Elias FATTAL elias.fattal@u-psud.fr
Aide de l'ANR	545 000 euros
Début et durée	Octobre 2009 - 36 mois
Référence	ANR-09-CESA-011

Titre du projet

NISTEC - Nouvelles stratégies in vitro pour l'évaluation de la cytotoxicité et la génotoxicité des contaminants de l'environnement

Résumé

L'exposition humaine aux toxiques de l'environnement est inévitable. Le peu de connaissances sur les effets de la majorité des produits chimiques d'origine industrielle a du reste conduit la l'UE à créer le programme REACH qui vise à tester la toxicité de 30 000 molécules chimiques actuellement sur le marché. Cependant le choix des méthodes à utiliser reste controversé. L'évaluation du risque sous-entend que les effets observés chez l'animal sont de bons indicateurs des effets pouvant survenir chez l'homme, ce qui est loin d'être vrai. A l'évidence il existe un besoin urgent d'une utilisation accrue de méthodes innovantes. Les méthodes in silico et in vitro suscitent un grand intérêt comme alternatives potentielles. Jusqu'ici les méthodes in vitro ont surtout été utilisées pour des études à court terme avec de fortes doses alors que l'homme est habituellement exposé à de faibles doses de mélanges de produits chimiques pendant de longues périodes. Ceci pourrait expliquer pourquoi certains toxiques ne sont pas identifiés en tant que tels in vitro et pourquoi on obtient un nombre élevé et inacceptable de faux positifs avec les tests standard de génotoxicité à partir de cultures de cellules de mammifères. Les risques liés aux mélanges est une préoccupation récente. Pourtant, les aliments quotidiennement ingérés peuvent contenir une grande diversité de contaminants, y compris des pesticides. Tous les consommateurs sont susceptibles d'être constamment exposés à divers mélanges dont les effets combinés sont inconnus. Il y a donc un besoin d'évaluer non seulement la toxicité aiguë mais aussi la toxicité due à des expositions répétées à de faibles doses de mélanges de contaminants. Il n'existe pas à l'heure actuelle de modèles in vitro prédictifs de la toxicité chronique de faibles doses et de mélanges ou de la toxicité de composés qui nécessitent une biotransformation préalable chez l'homme. NISTEC a pour but le développement de nouveaux tests in vitro et de nouvelles stratégies de prédiction de la cytotoxicité et de la génotoxicité des polluants et l'étude de leur mécanisme d'action. Les principaux objectifs sont: 1- de développer des tests de cytotoxicité et de génotoxicité spécifiques, robustes reproductibles, automatisés et robotisés par une approche multiparamétrique couplée à l'imagerie ; 2- d'obtenir des biosenseurs cellulaires stables pour le screening des polluants sur une base mécanistique ; 3- d'étudier les effets cytotoxiques et génotoxiques aigus et chroniques de contaminants individuellement ou en mélange ; 4- d'identifier de nouveaux biomarqueurs par les approches transcriptomique et métabolomique. Pour ce faire, NISTEC reposera sur des stratégies originales et innovantes, notamment sur 1)- l'emploi de la lignée HepaRG qui possède à la fois les propriétés fonctionnelles des hépatocytes primaires et la capacité de prolifération indéfinie des lignées d'hépatome et qui d'autre part peut être utilisée indifférenciée et différenciée ; 2)- l'utilisation d'une plate-forme sans doute unique en France qui permet une analyse multiparamétrique couplée à l'imagerie en condition automatisée et miniaturisée ; 3)- la recherche de biomarqueurs par les approches transcriptomique et

	métabolomique en réunissant des chercheurs ayant des compétences complémentaires.
Partenaires	UNIVERSITE DE RENNES I UNIVERSITE DE RENNES I INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE -CENTRE DE RECHERCHE DE TOULOUSE
Coordinateur	Fabrice MOREL Fabrice.Morel@inserm.fr
Aide de l'ANR	690 000 euros
Début et durée	Décembre 2009 - 36 mois
Référence	ANR-09-CESA-003

Titre du projet	NOISE-ADDPROTECT - Additivité d'agents protecteurs du trauma sonore
Résumé	L'exposition à des bruits excessifs produit des altérations auditives qui affectent un grand nombre de personnes et ont d'importants impacts socio-économiques. Plusieurs études récentes ont identifié divers facteurs protecteurs contre le trauma sonore. Quelques facteurs sont liés à l'environnement sonore après trauma sonore, d'autres facteurs correspondent à de molécules aux effets protecteurs récemment démontrés. Les objectifs du présent projet sont de déterminer quantitativement en expérimentations animales certains de ces facteurs et de leur emploi combiné. Le projet implique deux partenaires ayant travaillé depuis plusieurs années sur le trauma sonore en expérimentations animales et ayant ainsi toutes les compétences requises. Un partenaire travaille sur les bruit continus, l'autre partenaire travaille sur les bruit d'armes. Les études proposées sont une étape nécessaire dans l'amélioration du traitement des traumas sonores. Le présent projet est un complément à des études qui en principe doivent être financées par le service de santé des armées pour des montants et durées encore non décidés. Ce financement porte exclusivement sur de simples études d'efficacité d'options thérapeutiques. Le présent projet propose d'étudier les processus physiopathologiques sous-jacents par des approches histochimiques et des mesures d'hyperacousie et éventuellement d'acouphènes.
Partenaires	UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE [AIX-MARSEILLE II] CENTRE de RECHERCHES du SERVICE de SANTE des ARMEES (CRSSA)
Coordinateur	Yves CAZALS yves.cazals@univ-cezanne.fr
Aide de l'ANR	90 000 euros
Début et durée	Décembre 2009 - 36 mois
Référence	ANR-09-CESA-004

Titre du projet	NormaRHIZO - Vers la normalisation du RHIZOtest pour l'évaluation de la phytodisponibilité des éléments traces en sols contaminés
Résumé	<p>Si l'union européenne (UE) souhaite faire appliquer sa politique en faveur de la protection des sols (CCE 2006), elle devra identifier une « boîte à outils » basée sur des méthodes à la fois normalisées et éprouvées scientifiquement. En ce qui concerne le problème de la contamination des sols, une meilleure prise en compte de la biodisponibilité des contaminants, concept récemment normalisé au niveau international (ISO 2006), est indispensable à une évaluation durable des risques sanitaire et environnemental.</p> <p>Dans ce contexte, le projet NormaRHIZO permettra (i) la validation scientifique d'un test biologique basé sur la plante, le RHIZOtest, comme outil d'évaluation de la phytodisponibilité des éléments traces en sols contaminés et (ii) sa normalisation au niveau français, voire international. C'est à ces conditions que le RHIZOtest sera considéré comme un outil fiable et robuste et qu'il pourra être proposé comme bio-indicateur dans le cadre du recensement et du suivi des sites contaminés en Europe, tel que le prévoit le cadre législatif de la future directive-cadre concernant les sols (CCE 2006).</p>
Partenaires	<p>CENTRE DE COOPERATION INTERNATIONALE EN RECHERCHE AGRONOMIQUE POUR LE DEVELOPPEMENT - CIRAD - INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE MONTPELLIER INSTITUT NATIONAL RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE D'ORLEANS INSTITUT DE PHYSIQUE DU GLOBE DE PARIS CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE PROVENCE</p>
Coordinateur	Emmanuel DOELSCH doelsch@cirad.fr
Aide de l'ANR	500 000 euros
Début et durée	Octobre 2009 - 36 mois
Référence	ANR-09-CESA-010

Titre du projet

PAsthMa 17 - Implication des hydrocarbures polycycliques aromatiques dans la polarisation Th17 dans l'asthme sévère

Résumé

L'asthme est une maladie fréquente en relation avec des facteurs génétiques et environnementaux. Sa forte augmentation de prévalence au cours des 20 dernières années dans les pays industrialisés laisse à penser que des facteurs environnementaux en sont responsables. Parmi ceux-ci la pollution atmosphérique et en particulier les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont été particulièrement impliqués de part leur capacité à favoriser une polarisation de la réponse immune vers un profil Th2 et l'éosinophilie pulmonaire, profil caractéristique de l'asthme allergique. Le problème thérapeutique qui se pose à l'heure actuelle concerne les asthmes sévères qui présentent certaines particularités notamment une infiltration de neutrophiles et un profil additionnel Th17 de la réponse immune. Cette nouvelle sous population de lymphocytes helper a été récemment décrite et il s'avère que qu'une de ses voies d'induction est constituée par le Aryl hydrocarbon Receptor (AhR), un facteur de transcription cytosolique dont les ligands comprennent entre autres les HAP. Notre hypothèse est que les HAP pourrait contribuer au profile Th17 conduisant à une infiltration de neutrophiles dans les asthmes sévères, peut-être de part leur action sur l'AhR, et jouer un rôle majeur dans le développement de l'asthme sévère. Notre projet consistera à évaluer cette hypothèse par des approches complémentaires in vitro et in vivo. In vitro, nous déterminerons l'effet des HAP dérivés de particules diesel sur le profil Th17 de cellules mononucléées du sang périphérique provenant de patients présentant différentes sévérités d'asthme, ainsi que l'effet de l'inhibition de l'AhR. Dans un second temps la capacité potentielle des surnageants obtenus à recruter des cellules Th17 polarisées in vitro sera déterminée ainsi que l'origine cellulaire des cytokines de type Th17 produites (IL-17A et F, IL-22). Dans un troisième temps, les effets des HAP sur les cellules dendritiques seront évalués sur leur capacité à polariser la réponse T vers un profil Th17. Enfin, in vivo, l'effet des HAP sera évalué dans un modèle d'asthme chronique aux acariens et les mécanismes d'action évalués en terme d'implication du AhR et de différentes populations cellulaires. Au total, ce projet très novateur devrait permettre d'identifier de nouveaux mécanismes impliqués dans l'asthme sévère et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Partenaires

INSTITUT PASTEUR DE LILLE
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE
- ADR LANGUEDOC-ROUSSILLON - ADR 8

Coordinateur

Anne TSICOPOULOS
anne.tsicopoulos@pasteur-lille.fr

Aide de l'ANR

320 000 euros

Début et durée

Décembre 2009 - 48 mois

Référence

ANR-09-CESA-009

Titre du projet	PEPSEA - Transformation et transfert de PPCPs et de leurs métabolites dans les eaux côtières méditerranéennes
Résumé	<p>Le littoral méditerranéen est de plus en plus urbanisée et souffre de la pollution générée par les activités urbaines, qui rejettent leurs eaux usées traitées dans la mer via les ruisseaux, les rivières et les émissaires en mer. Les effluents des stations d'épuration ne contiennent pas que les polluants classiquement étudiés, comme les hydrocarbures, mais aussi des contaminants émergents. Ces composés définis par Daughton et Ternes (1999) correspondent à une large gamme de molécules comme les médicaments et les produits de soins. Les médicaments suscitent un intérêt particulier depuis quelques années car ils ont été fréquemment retrouvés dans le milieu aquatique (Heberer, 2002). De plus, ces molécules sont conçues pour agir sur des systèmes biologiques en général à faible dose. Les produits de soins correspondent à une large gamme de produits chimiques incluant les parfums et les écrans UV. Ces molécules, retrouvées dans le milieu aquatique via les activités récréatives et les eaux usées, ont pour certaines montré un potentiel perturbateurs endocriniens (Fent et al., 2008). L'examen de la littérature montre que les produits pharmaceutiques et les écrans UV sont présents dans les effluents des stations d'épuration et qu'ils sont fréquemment détectés dans les eaux de surface. Cependant, les données en milieu marin sont peu nombreuses. Ce problème peut s'expliquer en partie par la complexité d'échantillonnage et par l'absence de méthodes d'analyse appropriées, dans les compartiments du milieu marin où une sensibilité plus élevée est nécessaire en raison de l'importance des taux de dilution. De plus, la caractérisation des produits de transformation des PPCPs et des processus de transformation apparaît comme peu étudiée. (Mompelat et al., 2009). Aujourd'hui, peu d'éléments sont disponibles sur la façon dont le métabolisme humain réduit les effets écotoxicologiques potentiels des médicaments en dehors de l'hypothèse générale selon laquelle plus les composés sont hydrophiles et moins ils sont dangereux pour les organismes aquatiques. Les métabolites ont des propriétés physico-chimiques et se comportent probablement différemment dans l'environnement. C'est pourquoi nous ciblerons dans cette étude des produits pharmaceutiques et certains de leurs métabolites ainsi que des écrans UV, en nous intéressant aux processus de transformation en milieu marin.</p>
Partenaires	<p>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE LANGUEDOC-ROUSSILLON UNIVERSITE AIX-MARSEILLE III INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE POUR L'EXPLOITATION DE LA MER (IFREMER) CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE MONTPELLIER</p>
Coordinateur	<p>Elena GOMEZ egomez@univ-montp2.fr</p>
Aide de l'ANR	<p>535 000 euros</p>
Début et durée	<p>Novembre 2009 - 36 mois</p>
Référence	<p>ANR-09-CESA-018</p>

Titre du projet

PHARMECO - Les médicaments contaminants environnementaux : Existe t-il un risque de toxicité pour le foie normal ou obèse?

Résumé

Dans de nombreux pays, riches ou en voie de développement, divers médicaments sont retrouvés dans l'environnement, et en particulier dans les eaux de rivières et de boisson. Bien que les concentrations retrouvées soient faibles, les risques d'une exposition à long terme à ces médicaments ne sont pas connus chez l'homme et l'animal, en particulier pour le foie qui est une cible majeure de la toxicité des xénobiotiques. Des études récentes indiquent de plus que dans un contexte d'obésité le foie est plus sensible à la toxicité des xénobiotiques. En effet, l'obésité est souvent associée à une stéatose hépatique (également appelée "foie gras") et à une stéatohépatite, caractérisées au niveau physiopathologique par un stress oxydant et une dysfonction mitochondriale. Etant donné le nombre croissant de sujets obèses dans le monde, il nous semble important d'intégrer dans notre projet la notion émergente qu'une maladie métabolique fréquente (i.e. la stéatose hépatique liée à l'obésité) puisse augmenter le risque d'apparition d'anomalies hépatiques induites par une exposition chronique à des médicaments ingérés à l'état de traces par l'intermédiaire de l'eau. Dans notre projet PHARMECO, nous réaliserons des expériences *in vitro* sur des cellules HepaRG (cellules dérivées d'un hépatome humain exprimant de façon stable diverses enzymes du métabolisme des xénobiotiques), ainsi que des investigations *in vivo* chez la souris, afin de déterminer les effets cellulaires/hépatiques d'un mélange de 16 médicaments. Chez la souris, d'autres tissus seront prélevés (e.g. reins, cœur, cerveau, tissu adipeux) et congelés afin de réaliser des investigations ultérieures. Il est important de noter que les 16 médicaments sélectionnés ont été retrouvés dans l'eau de boisson dans différentes études, et qu'ils sont utilisés actuellement dans de nombreux pays comme antalgiques et/ou anti-inflammatoires (e.g. paracétamol, acide salicylique, ibuprofène, diclofenac), antibiotiques (e.g. erythromycine, sulfaméthoxazole), et hypolipidémiants (e.g. gemfibrozil, bezafibrate, fenofibrate). De plus, certains de ces médicaments sont potentiellement hépatotoxiques chez l'animal et l'homme, même à des doses pharmacologiques. Afin d'étudier le rôle de la stéatose, nous utiliserons des cellules HepaRG rendues préalablement stéatotiques grâce à une exposition à l'acide oléique, et des souris obèses ob/ob qui présentent une stéatose hépatique majeure. Les effets des 16 médicaments seront étudiés grâce à la constitution de 5 cocktails différents qui comprendront chacun les 16 médicaments présents à une concentration finale de 10, 100, 1000, 10.000 ou 100.000 ng/L dans le milieu de culture ou l'eau de boisson des souris. La durée d'exposition des cellules HepaRG normales et stéatotiques sera de 28 jours, tandis que les souris obèses et non obèses seront exposées pendant 6 mois aux différents cocktails de médicaments. A la fin des traitements *in vitro* et *in vivo*, nous déterminerons différents paramètres liés au stress oxydant et aux fonctions mitochondriales, en particulier grâce à la plate-forme technologique de la société Mitologics (partenaire n°2). Une étude anatomopathologique sera également réalisée sur le foie des animaux. Afin d'augmenter la sensibilité de nos investigations *in vitro* et *in vivo*, et de mettre en évidence des marqueurs d'exposition, des études transcriptomiques seront de plus réalisées grâce à des puces pan-génomiques Agilent 4x44K. Nous pensons que ce projet permettra de déterminer si une contamination de l'eau par des médicaments peut présenter un risque pour le foie, en particulier dans le contexte de l'obésité. Cette étude pourra également servir de base pour des études ultérieures destinées à préciser quels sont les médicaments contaminants les plus à risque pour cet organe, et à déterminer si d'autres tissus peuvent être également des cibles potentielles.

Partenaires

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE
- ADMINISTRATION DELEGUEE REGIONALE DE NANTES
MITOLOGICS

Coordinateur

Bernard FROMENTY
bernard.fromenty@inserm.fr

Aide de l'ANR

450 000 euros

Début et durée

Octobre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-CESA-014

Titre du projet

RIPOST - Recherche Interdisciplinaire sur la Problématique OSTRéicole du Bassin d'Arcachon: approches in situ et expérimentale

Résumé

Siège de nombreuses activités et valeurs importantes sur le plan sociétal, tant dans le domaine économique que des loisirs et de fonctions patrimoniales spécifiques, le Bassin d'Arcachon est d'autre part affecté aussi par des pressions anthropiques de diverses natures : touristique avec notamment le nautisme, domestique avec l'augmentation de l'urbanisation, agricole avec les activités de son bassin versant, et industrielle. La vulnérabilité environnementale du Bassin d'Arcachon et les enjeux qu'implique la qualité de ses eaux justifient une attention particulière quant aux risques de pollutions chimiques. En effet, ces contaminants vont se retrouver dans la colonne d'eau associée à la phase dissoute ou particulaire, puis risquer de contaminer et/ou impacter les organismes. L'huître creuse *Crassostrea gigas* est la principale espèce exploitée du Bassin d'Arcachon. A ce titre, elle présente donc une importance économique majeure et porteuse d'une forte valeur patrimoniale et touristique. De plus, cette espèce est, depuis quelques années, directement associée à la bonne qualité des eaux et par extension du milieu du bassin. En effet, *C. gigas* est utilisée comme organisme sentinelle par le Réseau d'Observation des Contaminations Chimiques (ROCCH- anciennement RNO, IFREMER) et le réseau REPHY (Réseau de Surveillance du Phytoplancton et des Phycotoxines). Cette utilisation a conduit ces dernières années à des interdictions de consommation de cette espèce, dont la fréquence est en constante augmentation. Au côté de ces interdictions de consommations, la viabilité d'une partie du cheptel d'huîtres semble être remise en cause (problèmes de recrutement, problèmes sur stades larvaires, mortalité de certaines cohortes d'huîtres juvéniles ou adultes). L'augmentation de ces « crises » pourrait être révélatrice d'un changement de la qualité du milieu affectant directement la physiologie de ces bivalves. L'implication des polluants majeurs de l'environnement tels que les HAP, les pesticides, les métaux traces et les organométalliques a peu ou pas été envisagée jusqu'à présent pour expliquer ces différents épisodes. Dans ce projet RIPOST, nous nous proposons de caractériser les principales sources de contamination du Bassin d'Arcachon et leur nature. L'un des objectifs de ce travail étant de suivre l'évolution de l'entrée des contaminants dans la colonne d'eau et d'étudier la répercussion de ces entrées et leur variabilité dans les huîtres du Bassin d'Arcachon. Une attention particulière sera portée à la phase particulaire qui n'a été que très peu étudiée dans ce système en relation avec les contaminants mais qui cependant pourrait se révéler une source d'entrée primaire importante pour la contamination du compartiment biologique dont les huîtres. En parallèle à cette approche chimique, les impacts toxiques sur les organismes doivent être précisés de façon à caractériser le risque chimique associé à la présence des contaminants. L'enjeu de cette proposition est ainsi de comprendre à l'échelle des individus (populations d'huîtres) quels sont les impacts toxiques générés au niveau moléculaire, cellulaire et physiologique, suite à la présence de polluants toxiques. Au cours de cette approche, un suivi d'huîtres exposées sur le terrain sera réalisé, afin de suivre l'évolution de la contamination à long terme, mais sera complétée par des études en conditions contrôlées de laboratoire. Ces dernières privilégieront des expositions des organismes aux polluants majeurs, mis en évidence in situ, à des doses proches de celles retrouvées dans l'environnement. Nos études permettront d'établir l'impact toxique de chacune de ces substances notamment grâce à des approches biochimiques, génomiques, protéomique et de génotoxicité. Ces approches seront développées à deux stades de vie importants de l'huître (stade adulte et embryo-larvaire) afin de

	déterminer leurs susceptibilités propres. Chaque fois que cela sera possible, l'utilisation d'isotopes stables de ces substances (TBT, HAP notamment) nous permettra d'appréhender les modes d'accumulation de ces composés, leur organotropisme et leur biotransformation dans les organismes.
Partenaires	UNIVERSITE BORDEAUX I UNIVERSITE BORDEAUX I UNIVERSITE DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR CEMAGREF UNITE DE RECHERCHE RESEAUX EPURATION ET QUALITE DES EAUX
Coordinateur	Patrice GONZALEZ p.gonzalez@epoc.u-bordeaux1.fr
Aide de l'ANR	690 000 euros
Début et durée	Décembre 2009 - 42 mois
Référence	ANR-09-CESA-005

Titre du projet

RODENT - Impacts des rodenticides anticoagulants sur les écosystèmes - adaptation des populations de rongeurs cibles et effets sur leurs prédateurs

Résumé

Les rongeurs constituent des réservoirs pour plus de 40 zoonoses transmissibles à l'homme. parfois mortelles (peste, fièvres hémorragiques...). En s'attaquant aux cultures sur pied et aux denrées alimentaires stockées, les rongeurs détruiraient à eux seuls 5 à 15% des récoltes céréalières mondiales. Par ailleurs, l'introduction de rats a entraîné la régression voire l'extinction de plusieurs espèces endémiques dans différentes îles. Pour ces raisons, l'OMS, la FAO et l'UICN considèrent le contrôle des populations de rongeurs vecteurs de maladies, ravageurs de culture et de récoltes et/ou invasifs comme un enjeu mondial d'importance pour la santé publique et environnementale. Dans le monde, le contrôle des populations de rongeurs commensaux repose principalement sur la lutte chimique à base de rodenticides anticoagulants (AVKs). L'utilisation de ces molécules induit des réponses adaptatives, notamment par la sélection d'allèles de résistance dans les populations cibles. Dans la mesure où des phénomènes de résistance majeurs se développent chez les rongeurs et où il n'existe pas d'alternative immédiate à l'usage de ces molécules, il est nécessaire de comprendre les résistances et d'apprendre à les gérer avant d'être confronté à l'inefficacité du contrôle de ces populations. Une autre conséquence est l'intoxication secondaire de mammifères et rapaces prédateurs de rongeurs. Dans l'Union Européenne, la réglementation s'oriente vers une limitation des AVKs à un usage « biocide », i.e., une utilisation non agricole et localisée en périphérie ou à l'intérieur des habitations. Dans ce contexte d'usage, les réponses induites par les AVKs sont encore mal connues. Le présent projet vise à :

- déterminer les paramètres critiques de la fixation de la résistance dans les populations de rongeurs commensaux (rat surmulot et souris domestique) en tenant compte de l'environnement des zones traitées (types d'habitat humain...). Il s'agira notamment de développer des méthodes d'évaluation de la résistance permettant le suivi et la prédiction de la prévalence locale des allèles de résistance dans les populations de rongeurs commensaux.
- comprendre les facteurs qui contrôlent le transfert des AVKs dans les chaînes alimentaires in situ et les impacts sur les populations de prédateurs vertébrés (renard et effraie des clochers) en zones rurales. Un enjeu méthodologique sera de mesurer l'exposition des prédateurs au niveau populationnel à partir de marqueurs non-invasifs utilisables en routine et à large échelle spatiale.

Les connaissances acquises dans ce projet associées aux résultats obtenus depuis

	2000 par les partenaires du projet en collaboration avec les institutions et les professionnels (réseau recherche-actions avec la DRAF le syndicat interprofessionnel 3D, les agriculteurs...) serviront à orienter les modes de gestion vers (i) une utilisation raisonnée des AVKs visant à ne pas amplifier les phénomènes de résistance qui aboutiraient à une inefficacité des formulations classiques ; (ii) des pratiques plus respectueuses de la qualité des écosystèmes et à améliorer l'évaluation des risques environnementaux liés à l'emploi des AVKs.
Partenaires	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE CENTRE-EST INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE MONTPELLIER ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE RENNES
Coordinateur	Michaël COEURDASSIER michael.coeurdassier@univ-fcomte.fr
Aide de l'ANR	545 000 euros
Début et durée	Décembre 2009 - 48 mois
Référence	ANR-09-CESA-008

Titre du projet	SENDEFO - Sensibilité des communautés bactériennes aquatiques au carbendazime et capacités à dégrader ce fongicide
Résumé	<p>Le projet SENDEFO a pour objectif de comparer l'impact d'un fongicide, le carbendazime, sur les communautés bactériennes des lacs et des rivières ainsi que d'évaluer le potentiel respectif de ces communautés à dégrader cette molécule et les voies métaboliques mises en jeu par les bactéries lors de ce processus. Il se place dans un contexte général qui consiste à mieux évaluer (i) l'impact des pesticides d'origine agricole sur les environnements naturels et notamment sur la diversité et le fonctionnement de leurs biocénoses, et en particulier de leurs communautés microbiennes qui jouent un rôle considérable au sein de ces écosystèmes, (ii) les capacités relatives de ces communautés microbiennes à utiliser ces polluants comme source de carbone et donc à les dégrader, et enfin (iii) le potentiel des nouvelles méthodologies moléculaires, basées notamment sur le séquençage haut-débit, pour apporter des réponses aux questions précédentes. En effet, l'intégration de ces nouvelles méthodologies dans une démarche intégrative offre désormais la possibilité de s'intéresser à des échelles d'études très diverses, allant du gène à la communauté. Notre projet reposera sur une approche expérimentale qui sera réalisée en canaux expérimentaux pour l'étude des communautés bactériennes des biofilms en rivières et en microcosmes, pour l'étude des communautés bactériennes de la colonne d'eau des lacs. Le schéma expérimental permettra de comparer les réponses de communautés ayant déjà été ou non exposées au polluant ainsi que les réponses de ces communautés lorsqu'elles sont soumises à une pollution de faible ou forte intensité. Une approche de métagénomique sera utilisée pour appréhender les changements dans la diversité spécifique et fonctionnelle, en complément d'approches plus classiques portant sur différents marqueurs fonctionnels. Par ailleurs, par une approche de DNA-SIP en combinaison avec un suivi de l'évolution des concentrations du polluant et de ses produits de dégradation, nous identifierons les bactéries impliquées dans l'utilisation de cette molécule ainsi que la cinétique de dégradation du carbendazime dans les deux environnements étudiés. Enfin, une approche de génétique développée pour les seules communautés lacustres, aura pour but d'identifier les gènes et les voies métaboliques impliquées dans les mécanismes de dégradation. Ce projet est fortement intégratif puisqu'il s'intéresse à des échelles</p>

biologiques différentes, du gène aux communautés, et qu'il nécessite ainsi d'agréger des compétences multiples allant de la génétique à l'écologie. Les résultats attendus concerneront tout d'abord l'acquisition de nouvelles connaissances sur l'impact relatif du carbendazime sur la diversité et le fonctionnement des communautés bactériennes aquatiques ayant deux modes de vie différents (benthique et pélagique), sur leurs capacités respectives à utiliser cette molécule comme source de carbone et donc à dépolluer leur environnement, et enfin sur les voies métaboliques mises en jeu lors de ces processus. Il devrait permettre notamment de déterminer s'il existe des convergences dans les réponses au pesticide de ces deux types de communautés où si chacune d'elle développe des stratégies qui lui sont propres. Par ailleurs, ce projet a aussi pour but d'évaluer l'apport de nouvelles méthodologies moléculaires (métagénomique, DNA-SIP...) pour des travaux relevant du domaine de l'écotoxicologie.

Partenaires

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -
 DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR PARIS B
 INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE
 DE RECHERCHE DE DIJON
 CEMAGREF GROUPEMENT DE LYON
 UNIVERSITE BLAISE PASCAL - CLERMONT-FERRAND II
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -
 DELEGATION REGIONALE RHONE-AUVERGNE
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -
 DELEGATION REGIONALE RHONE-AUVERGNE

Coordinateur

Jean-François HUMBERT
 humbert@biologie.ens.fr

Aide de l'ANR

450 000 euros

Début et durée

Novembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-CESA-012

Titre du projet

SoudoNano - Rôle des nanoparticules métalliques dans les altérations pulmonaires induites par l'exposition aux fumées de soudage

Résumé

Les nanotechnologies regroupent l'ensemble des techniques visant à concevoir, caractériser et produire des matériaux à l'échelle du nanomètre. Les matériaux ainsi produits, appelés nanomatériaux (au sein desquels on retrouve des particules ayant un diamètre inférieur à 100 nm - les nanoparticules) présentent de nouvelles propriétés qui les rendent particulièrement attractifs aux yeux des industriels. Les champs d'application des nanotechnologies sont déjà très nombreux et vont connaître un développement exponentiel dans les prochaines années. Face à ce développement, et malgré des bénéfices potentiels conséquents dans de nombreux domaines, des inquiétudes sont émises quant à l'éventuelle toxicité humaine et environnementale des nanoparticules manufacturées, leur biodégradabilité ou encore leurs effets secondaires à long terme. L'étude des effets toxicologiques des nanoparticules, et particulièrement au niveau respiratoire, s'est beaucoup développée ces 3-4 dernières années. Cependant, l'immense majorité des études utilise une approche expérimentale *in vitro*, en exposant des cellules humaines ou animales en culture ou *in vivo* en administrant des nanoparticules à des animaux de laboratoire. En effet, il n'y a presque pas d'études évaluant les conséquences de l'exposition humaine à des nanoparticules manufacturées. Ce point est critique car les études d'exposition humaine constituent une pierre angulaire de l'évaluation du risque pour la santé de l'exposition aux agents de l'environnement. Dans le cas des nanoparticules manufacturées, la difficulté à mettre en place des études

d'exposition humaine est multifactorielle, et notamment liée à la difficulté d'obtenir des échantillons biologiques des travailleurs exposés, à la faible ancienneté des expositions, etc.

Dans ce projet, nous proposons d'examiner les conséquences respiratoire de l'exposition humaine à des nanoparticules métalliques en étudiant un groupe professionnellement exposé à ce type de nanoparticules : les soudeurs. En effet, la fumée de soudage contient des nanoparticules métalliques, et leur identification puis l'examen de leurs effets biologiques pourrait apporter des éléments d'information précieux sur les effets respiratoires de l'exposition humaine à des nanoparticules métalliques. L'objectif général du projet est donc d'analyser les effets toxicologiques pulmonaires des nanoparticules contenues dans les fumées de soudage. Plus spécifiquement, 3 objectifs scientifiques seront poursuivis : 1/ caractériser les nanoparticules présentes dans du tissu pulmonaire de patients exposés aux fumées de soudage et bénéficiant d'un interrogatoire approfondi, afin de connaître les caractéristiques physico-chimiques des nanoparticules (forme, taille, composition chimique, etc), leur localisation cellulaire et leur association éventuelle avec des anomalies cliniques et histopathologiques, 2/ synthétiser 4 nanoparticules représentatives de celles trouvées dans les prélèvements pulmonaires, et 3/ déterminer les effets biologiques de ces nanoparticules synthétisées, isolées et en mélange, et déterminer les mécanismes moléculaires de ces effets a) in vitro sur des cellules représentatives de celles dans lesquelles les nanoparticules auront été observées dans les prélèvements pulmonaires, et b) in vivo chez la souris exposée par voie intratrachéale. L'avancée scientifique majeur que devrait apporter ce projet est une meilleure compréhension des effets sur la santé respiratoire humaine de l'exposition à des nanoparticules métalliques par le biais de l'étude de leur rôle dans la physiopathologie des altérations pulmonaires observées chez les sujets exposés aux fumées de soudage. Un aspect très original et ambitieux du projet est son caractère translationnel, allant de l'analyse de prélèvements humains aux études expérimentales, avec une approche multidisciplinaire associant des médecins, des biologistes, des biophysiciens et des chimistes.

Partenaires

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE
- ADR PARIS XII - ADR 13
UNIVERSITE DE PARIS XII [VAL DE MARNE]
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE
- ADR DE STRASBOURG - ADR 16
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -
DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR SUD
UNIVERSITE PARIS VI [PIERRE ET MARIE CURIE]
UNIVERSITE DE PARIS VII [DENIS DIDEROT]
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE
- ADR DE PARIS V - ADR 14
UNIVERSITE PARIS V - RENE DESCARTES

Coordinateur

Sophie LANONE
sophie.lanone@inserm.fr

Aide de l'ANR

600 000 euros

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-CESA-017