

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2010 du Programme « Contaminants, écosystèmes et santé »

ACRONYME et titre du projet	Page
AirDustMito Effets de l'exposition chronique des voies aériennes aux acariens sur les mitochondries des cellules musculaires lisses bronchiques dans l'asthme	3
READ Effets d'exposition aux radiofréquences chez des souris âgées ou modélisant la maladie d'Alzheimer : approches combinées comportementale et neurovasculaire	5
MYCODIAG Intégration d'outils sélectifs pour l'analyse de l'Ochratoxine A : méthodes de diagnostic pour l'évaluation du risque toxicologique	7
BISCOT Développement et utilisation d'outils pour l'étude des interactions entre les récepteurs nucléaires et les perturbateurs endocriniens	9
PerinaTox Effets précoces du Bisphénol A sur le développement de la barrière intestinale et la programmation métabolique du foie et du tissu adipeux : conséquences à long terme pour l'adulte	11
SyMetal Rhizostabilisation de déblais miniers à fortes teneurs en métaux par des plantes METALLICOLES associées à leurs microorganismes SYMBIOTIQUES	13
Neuropest Xénobiotiques, perturbation endocrinienne et neurotoxicité : impact de l'exposition chronique aux pesticides sur la reproduction, le développement et le fonctionnement du système nerveux central d'un modèle mammifère.	15
CONTREPERF Contaminants émergents perfluorés : contribution à l'évaluation de l'exposition de l'homme et de sa descendance, à l'étude de leur métabolisme et à la caractérisation de leur impact toxicologique.	17
TITANIUMS Mécanismes d'internalisation et de toxicité des nanoparticules d'oxyde de titane dans des organismes multicellulaires eucaryotes	19

HEVECODYN	Dynamique du virus de l'hépatite E dans les écosystèmes associés : des élevages de porcs et eaux usées aux coquillages	21
GENOTOXTRACK	Biomarqueurs de génotoxicité ex vivo et in vivo.	23
DON&Co	Mycotoxinogénèse chez le blé: de la diversité de la microflore fusarienne à la toxicologie.	25
Pharm@ecotox	Résidus pharmaceutiques et écotoxicologie en milieu marin	27
MACHLOMA	Mécanismes d'accumulation, d'élimination et de perturbations des systèmes nerveux et endocriniens induits par l'exposition de Macrobrachium rosenbergii à la chlordécone dans les Antilles françaises	29
PlasticAhR	Plasticité structurale du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR) en réponses à divers xénobiotiques: Implication pour la prédiction de la toxicité des polluants chez l'Homme et dans les écosystèmes	31
POLARTOP	Contaminants chez les prédateurs supérieurs polaires: niveaux et effets des polluants organiques et métaux lourds sur la physiologie du stress et le devenir des oiseaux marins des Terres Australes Françaises (TAAF)	33
BioREF	Biomarqueurs d'Exposition aux Rayonnements Electromagnétiques du Futur	35
ALTERNATIVES	Quelles alternatives au contrôle chimique des vecteurs de la maladie de Chagas?	37
AquaPOL	Devenir des flocculants à base de POLyacrylamide dans les boues, les eaux industrielles et les eaux naturelles et impact potentiel sur les écosystèmes AQUAtiques	39

Titre du projet	AirDustMito Effets de l'exposition chronique des voies aériennes aux acariens sur les mitochondries des cellules musculaires lisses bronchiques dans l'asthme
Résumé	<p>Ce projet de recherche va permettre d'évaluer les effets de l'exposition chronique aux acariens sur le remodelage musculaire lisse bronchique (MLB) observé dans l'asthme et plus particulièrement le nombre de mitochondries. En effet, le nombre de mitochondries est un élément clé du remodelage du MLB. La masse accrue de MLB dans l'asthme n'est pas sensible aux thérapeutiques actuelles, et est associée à un mauvais pronostic, avec une réduction de la fonction pulmonaire et une morbidité élevée. De plus, l'exposition chronique aux acariens est un déterminant essentiel du mauvais control de la maladie, mais faire disparaître cette exposition est très difficile à obtenir. Ainsi, mieux comprendre comment l'exposition chronique aux acariens entraîne un remodelage du MLB et lutter contre ce remodelage doivent être les objectifs majeurs des futurs traitements de l'asthme. Les objectifs de ce projet sont donc (i) de déterminer les effets de l'exposition chronique aux acariens sur les mitochondries du MLB in vivo, (ii) ainsi que dans un modèle in vitro d'interaction entre l'épithélium et le MLB, (iii) d'identifier le rôle des mitochondries dans l'apoptose des cellules du MLB chez l'asthmatique allergique in vitro, et (iv) de développer de nouvelles stratégies pro apoptotiques des cellules du MLB chez l'asthmatique allergique ciblées sur les mitochondries. Il s'agit d'un projet de recherche transversale qui associe une approche in vivo dans un modèle de souris asthmatiques et des approches in vitro sur des cellules de MLB obtenues lors de projets de recherche clinique précédents ou en cours, comme l'étude « Remodel'Asthme » soutenue par un PHRC et une subvention INSERM-DHOS.</p>
Partenaires	Université Bordeaux 2 - Laboratoire de Physiologie Cellulaire Respiratoire (partenaire coordinateur)
Coordinateur	Patrick Berger patrick.berger@u-bordeaux2.fr

Aide de l'ANR 250 000€

Début et durée 11/15/2010 - 36 mois

Référence ANR-10-CESA-001

Label pôle

Titre du projet

READ Effets d'exposition aux radiofréquences chez des souris âgées ou modélisant la maladie d'Alzheimer : approches combinées comportementale et neurovasculaire

Résumé

L'exposition environnementale aux champs RF augmente en raison du développement rapide des communications sans fil. D'abord confiné aux réseaux de téléphonie mobile (stations de base et téléphones portables), l'exposition est de nos jours liée à la multiplicité des sources RF, telles que Bluetooth, Wi-Fi, et équipements ULB. Les questions posées sur la sensibilité aux RF des communications mobiles de populations spécifiques se concentrent presque exclusivement sur les enfants et adolescents. Cependant, les personnes âgées représentent une population significative, qui pourrait être plus sensible aux expositions environnementales que celle des jeunes adultes. Ceci soulève la question de la possibilité qu'une telle exposition à l'agent environnemental RF puisse affecter le développement des maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, qui est le type le plus commun de démence chez les personnes âgées. Ce projet de recherche fondamentale de quatre ans vise à étudier les effets d'expositions aux radiofréquence (RF) de type Wi-Fi pendant le vieillissement normal et pathologique. En utilisant des approches comportementales et neurovasculaires combinées chez le rongeur (utilisation de souris transgéniques reproduisant les symptômes de la pathologie d'Alzheimer et de souris âgées), le présent projet READ cherche à l'explorer si des effets délétères de l'exposition RF sur des fonctions neurovasculaires peuvent être aggravées chez des rongeurs âgés et Alzheimer par rapport aux adultes normaux. Cet axe de recherches vient d'être choisi comme de « haute priorité » par le groupe d'experts de l'OMS qui a mis à jour ses recommandations de recherches sur les bioeffets des RF (OMS, 2010). Les trois partenaires de READ sont des physiciens et des neurobiologistes. Ils sont situés dans les bâtiments adjacents à l'université de Bordeaux et ont des expertises et des équipements très complémentaires. Ils ont organisé le travail de recherche en sept tâches comprenant la tâche 0 pour la coordination et la 6 pour la diffusion. La tâche 1 traite de la préparation des souris transgéniques double-mutants, la tâche 2 de l'exposition des animaux aux champs RF

(Wi-Fi) et les tâches 3, 4 et 5 respectivement du comportement, de biomarqueurs, et de fonctions cérébro-vasculaires. Si des effets délétères sont trouvés chez les souris âgées ou Alzheimer, ceci impliquera que le seuil de sensibilité aux champs RF devrait être réduit en rapport avec le vieillissement normal ou pathologique. En conséquence, de tels résultats remettraient en cause la validité des limites d'exposition actuellement appliquées et amèneraient à une réévaluation de ces limites pour prendre en considération les seuils différentiels des sous-populations.

Partenaires

CNRS DR15 Aquitaine Limousin - Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives (partenaire coordinateur)
CNRS DR15 Aquitaine Limousin - Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives
Institut Polytechnique de Bordeaux - Laboratoire Intégration du Matériau au Système

Coordinateur

Bruno Bontempi
b.bontempi@cnic.u-bordeaux1.fr

Aide de l'ANR

600 000€

Début et durée

11/15/2010 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-002

Label pôle

Titre du projet	MYCODIAG Intégration d'outils sélectifs pour l'analyse de l'Ochratoxine A : méthodes de diagnostic pour l'évaluation du risque toxicologique
Résumé	<p>L'ochratoxine A (OTA) est la mycotoxine que l'on retrouve le plus dans nos régions tempérées, elle contamine les denrées alimentaires avant récolte mais aussi au cours du stockage. Son action sur synthèse de protéines et sur activité de certaines enzymes lui confère des propriétés néphrotoxiques, neurotoxiques et immunotoxiques. Suite à son ingestion, l'OTA se retrouve dans le sang puis est transporté jusqu'aux reins qui assure sa biotransformation en métabolites, responsables de sa toxicité, que l'on retrouve ensuite dans les fluides biologiques. De plus, son inhalation sur les lieux de travail est désormais considérée comme une voie d'exposition supplémentaire à considérer. Son suivi dans différentes matrices nécessite des méthodes d'analyse rapides, fiables et à faibles coûts. Son analyse se fait généralement par chromatographie liquide/détection par fluorescence après un prétraitement par immunoaffinité (IAC) pour éliminer les composants de l'échantillon. L'étude de l'impact de l'OTA lors de son inhalation via des particules de l'air nécessite cependant des méthodes très sensibles mais aussi adaptées à la taille réduite des échantillons ce qui rend les IAC inadaptés à ce type d'étude. De plus, leur application à l'analyse de matrices alimentaires a conduit à des sous-estimations des niveaux de contamination. Enfin, les anticorps mis en oeuvre dans les IAC ne permettent pas le piégeage des métabolites de l'OTA et donc à leur application à leur recherche dans les fluides biologiques pour des études en toxicologie. MYCODIAG a pour objectif de proposer des systèmes d'extraction plus performants et moins coûteux que les IAC via le développement de polymères à empreintes moléculaires (MIP) ou de supports à base d'aptamères immobilisés, des oligoadsorbants, permettant l'extraction sélective de l'OTA et de ses analogues structuraux de matrices complexes. Ces supports seront dans un premier temps développés en format traditionnel puis comparés aux IAC sur matrices réelles mais aussi développés en formats miniaturisés</p>

pour être adaptés à des échantillons de petite taille et pour être intégrés dans des systèmes analytiques directement utilisables sur le terrain. Les MIP sont obtenus par polymérisation de monomères autour d'une molécule empreinte, i.e. l'OTA ou un analogue, qui après élimination de cette dernière permet l'obtention de cavités complémentaires en taille et en fonctionnalités de la molécule ciblée ou d'analogues variés. Les aptamères sont des oligonucléotides dont la séquence particulière est capable de se lier avec une forte affinité à une molécule cible et à ses analogues structuraux. Comparés aux IAC, la plus grande capacité déjà reconnue pour les MIP et attendue pour les oligoadsorbants (taille plus petite des aptamères permettant d'augmenter les taux de greffage par rapport aux IAC) constitue un atout indéniable pour leur miniaturisation. De plus, des mécanismes de rétention différents sur ces supports doivent les rendre complémentaires lors de leur application à des matrices différentes et vis-à-vis des analogues. Ces outils seront évalués pour l'analyse de l'OTA de particules atmosphériques de tailles bien définies et développées pour être utilisées à terme dans des études d'inhalation. Ils seront aussi évalués dans le cadre d'études toxicologiques menées sur des fluides biologiques (sang, urines) d'animaux soumis à une ingestion d'OTA, études pour lesquelles l'analyse des métabolites et d'adduits ADN constitue un point important pour améliorer la compréhension du mode d'action de l'OTA. Ces évaluations en matrices réelles constitueront un atout important pour évaluer les risques de contamination par inhalation.

Partenaires

CNRS DR02 Paris B - Laboratoire Sciences Analytiques Bioanalytiques et Miniaturisation (partenaire coordinateur)
POLYINTELL SA
INRS - Centre de Lorraine - Département Métologie des polluants
Institut National polytechnique de Toulouse - Laboratoire de Génie Chimique

Coordinateur

Marie-Claire Hennion
marie-claire.hennion@espci.fr

Aide de l'ANR

375 000€

Début et durée

12/15/2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-003

Label pôle

Titre du projet

BISCOT Développement et utilisation d'outils pour l'étude des interactions entre les récepteurs nucléaires et les perturbateurs endocriniens

Résumé

Les récepteurs nucléaires (RN) humains constituent une famille de 48 membres. Ce sont des facteurs de transcription dont la plupart sont activables par des ligands. Les RN régulent des réseaux de gènes impliqués dans des fonctions physiologiques clés telle que la prolifération et la différenciation cellulaire, le développement, l'homéostasie et le métabolisme. En conséquence, leur dysfonctionnement (mutation du RN ou exposition à des polluants environnementaux) conduit souvent à des perturbations du métabolisme, de la reproduction et de la prolifération et aux pathologies associées (cancers hormono-dépendants, infertilité, obésité ou diabète). Les structures cristallines de plusieurs LBD de RN ont été déterminées. Elles ont révélées une structure conservée de 12 hélices α (H1 à H12) empilée en 3 couches anti- parallèles, ainsi que de deux feuillets β anti-parallèles. Ce réarrangement crée une poche hydrophobe dans la partie inférieure du domaine qui permet ainsi d'accueillir le ligand. Dans toutes les structures du LBD liés à des hormones, la poche de liaison est fermée par l'hélice H12. De nos jours, peu de perturbateurs endocriniens (PE) parmi les 170000 produits chimiques déversés dans l'environnement ont été cristallisés avec des RN. De plus, peu de structures de RN animaux ont été décrits. Il est donc évident que des études par cristallographie ou d'autres méthodes structurales des interactions entre PE et RN d'origine animale ou humaine doivent être entreprises pour mieux comprendre le mode de liaison de ces composés de structures très diverses avec les différents récepteurs. Comme l'ont démontré les travaux sur les organo-étains, ces études pourront révéler des nouveaux modes de liaison ce qui permettra d'identifier de nouveaux PE mais également de concevoir de nouveaux ligands de RN. L'accroissement des données structurales accompagnée de l'amélioration des méthodes informatiques devrait permettre d'améliorer considérablement les stratégies de modélisation in silico. BISCOT a trois objectifs. Le premier consiste à établir des lignées cellulaires rapporteurs exprimant les récepteurs ERs, AR, PPARs et ERRs humains, de poisson-zèbres et de xénope. Si

plusieurs lignées cellulaires rapporteurs ont été établies pour des récepteurs humains, peu l'ont été pour des récepteurs de poissons ou d'amphibiens. A l'aide de ces lignées cellulaires bioluminescentes, BISCOT déterminera les activités PE d'une vingtaine de molécules reconnues pour leur capacité à moduler l'activité de récepteurs nucléaires (bisphénols, chlrodécone, benzophénones, organoétains...). Le deuxième objectif de BISCOT est d'accroître le nombre de structures NR/PE. Ce travail permettra d'accroître nos connaissances des mécanismes structuraux et des interactions moléculaires entre les différents NR et des PE de structure chimique très différente. Le troisième objectif est la génération de modèles 3D pour les récepteurs nucléaires humains, murins, de poisson-zèbres et de xénope établis à partir de structures publiées. Au cours de BISCOT, ces modèles 3D seront évalués et améliorés à l'aide des structures (AR, ER α , PPAR γ , humains) et des données obtenues à l'aide des lignées cellulaires rapporteurs (AR, ERs, PPARs, ERRs humains, de zebrafish et de xénope). Ces modèles 3D que nous mettrons à disposition de la communauté scientifique qui permettent des recherches focalisées sur un RN humain ou animal ou sur un PE particulier, devraient aider la communauté scientifique à évaluer les effets des PE sur l'homme et sur les espèces animales. Dans son ensemble, BISCOT devrait permettre d'évaluer plus facilement et plus complètement l'impact des PEs sur l'homme et la faune aquatique.

Partenaires

Inserm ADR Languedoc Roussillon - Institut de Recherche en Cancérologie (partenaire coordinateur)
CNRS DR13 Languedoc Roussillon - Centre de Biochimie Structurale

Coordinateur

Vincent Cavailles
vincent.cavailles@valdorel.fnclcc.fr

Aide de l'ANR

350 000€

Début et durée

12/1/2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-004

Label pôle

Titre du projet

PerinaTox Effets précoces du Bisphénol A sur le développement de la barrière intestinale et la programmation métabolique du foie et du tissu adipeux : conséquences à long terme pour l'adulte

Résumé

De récentes études font état d'un lien entre l'exposition à de faibles doses de perturbateurs endocriniens durant la période périnatale et l'apparition de maladies à l'âge adulte. Ces travaux ont en particulier décrit les effets néfastes de l'exposition périnatale à un xénoestrogène non stéroïdien, le bisphénol A (BPA), conduisant les agences d'évaluation du risque (FDA ou AFSSA) à réévaluer les niveaux d'exposition chez l'homme. Le BPA est le monomère des polycarbonates et résines époxy utilisés notamment dans les emballages alimentaires et des biberons. La contamination des aliments par le BPA induit une exposition importante des consommateurs et notamment des bébés. L'exposition périnatale au BPA constitue désormais un enjeu de santé publique, des études récentes ayant démontré des effets délétères aux faibles doses de BPA, compatibles avec les expositions populationnelles, sur des organes comme l'intestin, le foie et le tissu adipeux. Cependant, les mécanismes impliqués dans ces altérations et leurs conséquences sur l'augmentation de la prévalence de pathologies chez l'adulte restent à élucider. Le projet PerinaTox propose d'évaluer l'effet d'une exposition à de faibles doses de BPA pendant la période périnatale sur le développement fonctionnel de l'intestin, du foie et du tissu adipeux. L'impact de cette exposition sur la sensibilité à développer des maladies inflammatoires, néoplasiques ou métaboliques chez l'adulte sera aussi évalué. Nous avons récemment montré chez le rat adulte que l'exposition au BPA réduisait la perméabilité et la réponse inflammatoire dans l'intestin, tout en augmentant la sensibilité viscérale (Braniste et al, PNAS 2010), en mimant l'effet d'oestrogènes endogènes. Par contre, l'exposition au BPA en période périnatale induit une augmentation de la réponse inflammatoire chez les nouveau-nés femelles et réduit l'expression intestinale des récepteurs beta aux oestrogènes (ERbeta) chez les mâles. Ceci démontre que l'exposition au BPA en période périnatale peut altérer gravement et sur le long terme le fonctionnement des organes. D'autres études ont aussi montré que l'exposition périnatale au BPA induit des

perturbations métaboliques au niveau du tissu adipeux et du foie, conduisant à un surpoids chez les rongeurs adultes. Nous proposons de rechercher les mécanismes qui sous-tendent le développement de ces perturbations et de caractériser l'effet de l'exposition périnatale au BPA. Pour cela nous rassemblerons nos compétences autour de plusieurs challenges: 1) Décrire les étapes de développement chronologique coordonné de l'intestin, du foie et du tissu adipeux et étudier l'effet du BPA sur ces processus de maturation 2) Vérifier si la baisse de ERbeta induite par le BPA chez les mâles prédispose au développement du cancer colorectal 3) Evaluer l'impact de l'exposition périnatale au BPA sur les fonctions du foie et du tissu adipeux de l'adulte en relation avec les voies métaboliques et l'inflammation chronique, principaux facteurs à l'origine du syndrome métabolique 4) Evaluer sur des modèles cellulaires d'origine humaine les effets du BPA observés chez le rongeur 5) Mesurer systématiquement les niveaux d'exposition tissulaire et cellulaire au BPA et à ses principaux métabolites. Nous avons rassemblé des équipes possédant des champs d'expertise adaptés et complémentaires en toxicologie, endocrinologie, métabolisme, physiologie, biologie cellulaire et moléculaire, biochimie et bio-analyse. Nous attendons du projet PerinaTox un éclairage nouveau sur les mécanismes impliqués dans les effets génériques et transgénérationnels de l'exposition périnatale aux xénoestrogènes, et au rôle du dialogue entre les organes dans la mise en place des perturbations à l'âge adulte. Les résultats devraient contribuer à réévaluer le danger lié à l'utilisation du BPA chez les personnes à risques (bébés et enfants).

Partenaires

INRA Centre Midi Pyrénées – Toxalim (partenaire coordinateur)
Inserm ADR Toulouse - Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil
Inserm ADR Grand Ouest - Foie, Métabolismes et Cancer

Coordinateur

Eric Houdeau
eric.houdeau@toulouse.inra.fr

Aide de l'ANR

750 000€

Début et durée

11/15/2010 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-005

Label pôle

Titre du projet

SyMetal Rhizostabilisation de déblais miniers à fortes teneurs en métaux par des plantes METALicoles associées à leurs microorganismes SYMBiotiques

Résumé

Il subsiste, en France et en Europe, de nombreux sites d'extraction des matériaux liés à la métallurgie aujourd'hui abandonnés et n'ayant fait l'objet d'aucun réaménagement. Ces sites constituent des « hot spots » de pollution par les métaux. Sous l'action de l'eau et du vent, l'érosion génère une dispersion des métaux qui contaminent de façon diffuse et continue les sols, les cultures et les sédiments fluviaux. Les surfaces à considérer ne permettent pas d'envisager une restauration par des méthodes physico-chimiques qui sont, par ailleurs, très délicates et extrêmement coûteuses. Le développement d'un couvert végétal sur les déblais miniers (phytostabilisation) apparaît comme la solution la plus économique et la plus efficace pour une restauration durable de ces sites. Cependant, la réussite de la technique est limitée par le très faible niveau de fertilité et la forte toxicité des sols due aux fortes teneurs en métaux. Le succès de la phytostabilisation des déblais miniers ne peut donc être envisagé sans la prise en compte de ces contraintes. Une étude approfondie du potentiel biologique naturellement présent sur ces sites et l'élaboration d'une démarche rationnelle visant à favoriser à la fois le développement d'un couvert végétal et des microorganismes associés (mycorhizes et rhizobiums) assurant la rhizostabilisation, sont donc indispensables pour développer des stratégies efficaces d'ingénierie écologique adaptées à la gestion des anciens sites miniers. Le site retenu pour les études conduites dans le cadre du projet SyMetal est celui des Avinières. Il couvre une superficie d'une quinzaine d'ha et c'est un cas exemplaire de forte pollution métallique en région méditerranéenne. Il est situé dans le district minier des Malines dans la région de Saint-Laurent-le-Minier (Gard) qui a constitué la plus importante zone d'exploitation de Plomb et Zinc en France aux XIX-XXème siècles. Les concentrations moyennes en métaux, rencontrées dans les anciens bassins de décantation situés au bord de la rivière, La Vis, sont respectivement de 161 000 mg kg⁻¹ pour le zinc, de 92 700 mg kg⁻¹ pour le plomb et de 1382 mg kg⁻¹ pour le cadmium, ce qui en fait un des sites

les plus pollués en métaux en Europe. La pollution métallique diffuse de façon continue à partir de Saint-Laurent-le-Minier et des concentrations supérieures à 1000 mg kg⁻¹ de Zn et de Pb ont également été observées dans des sols situés à 4,5 km en aval de la mine des Avinières. L'objectif du projet SyMetal est donc d'identifier les microorganismes et les espèces végétales tolérants aux métaux et de préciser leur rôle dans le fonctionnement des écosystèmes métallifères. On pourra ainsi proposer, à partir de données objectives, des stratégies innovantes en ingénierie écologique pour phytostabiliser et stocker in situ, de façon efficace et durable les polluants métalliques des déblais miniers à l'abandon. Le projet SyMetal repose sur (i) l'accroissement de la disponibilité en végétaux métallicoles, l'identification et la sélection de symbiotes fongiques adaptés aux milieux chargés en métaux (ii) l'utilisation de Fabacées métallicoles et de leurs bactéries symbiotiques fixatrices d'azote pour favoriser une entrée significative de matière organique dans l'écosystème métallifère (iii) l'analyse fine de la rhizostabilisation sur le devenir des métaux en terme de spéciation et de mobilité dans le substrat sous le couvert végétal. Les recherches proposées, constituent un préalable indispensable à des opérations de phytoremédiation débouchant sur des stratégies d'ingénierie écologique et de mise en sécurité des anciens sites miniers, aujourd'hui à l'abandon.

Partenaires

IRD Marseille - Laboratoire des Symbioses Tropicales et Méditerranéennes (partenaire coordinateur)
CNRS DR13 Languedoc Roussillon - Centre d'Ecologie Fonctionnelle Evolutive
Université de Pau - Laboratoire Chimie Analytique, Bio-inorganique et Environnement
CNRS DR11 Alpes - Laboratoire d'étude des Transferts en Hydrologie et Environnement
INRA Dijon - Plante Microbe Environnement

Coordinateur

Jean-Claude Cleyet-Marel
cleyet@supagro.inra.fr

Aide de l'ANR

600 000€

Début et durée

11/15/2010 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-006

Label pôle

Titre du projet

Neuropest Xénobiotiques, perturbation endocrinienne et neurotoxicité : impact de l'exposition chronique aux pesticides sur la reproduction, le développement et le fonctionnement du système nerveux central d'un modèle mammifère.

Résumé

Les pesticides posent un véritable problème de santé publique, à la fois pour les utilisateurs, mais aussi pour la population générale. Des études épidémiologiques menées sur des populations exposées à ces toxiques semblent montrer un risque accru de cancers, de malformations congénitales dans la descendance directe, d'infertilité, de pathologies neurodégénératives et de déficits immunitaires. Il est maintenant établi que les populations fortement exposées aient un risque accru de développer des pathologies neurodégénératives. De part la grande communauté de cible neuronale de ces toxiques, dont certains sont impliqués dans des génopathies neurodéveloppementales telles que l'autisme et les déficiences mentales, nous sommes en droit de nous interroger sur la possible existence de cas d'autisme/déficiences mentales «toxiques». Par ailleurs, des études établissent le lien entre l'exposition aux pesticides et infertilité – infécondité masculine ainsi qu'une augmentation du risque d'anomalies du développement de l'enfant, anomalies neuro-développementales et reproductives. L'évaluation des effets toxiques des pesticides est complexe car de nombreux paramètres sont à considérer. Les atteintes chroniques dans lesquels les pesticides sont suspectés, sont dénoncées par de nombreux scientifiques. Cependant, les études de risque prévues pour tester les pesticides sont insuffisantes pour objectiver leurs dangers potentiels, pour comprendre les mécanismes de leur toxicité, et en dernière instance, pour développer des politiques de protection de ces dangers. Notre projet entre dans le contexte de l'analyse du risque constitué par les xénobiotiques nécessitant de prendre en compte la vulnérabilité du développement précoce et les implications à long terme d'une programmation altérée sur les systèmes nerveux et la reproduction. Il s'intègre dans la poursuite d'études déjà effectuées par nos partenaires, dans le cadre d'un projet (ANR 2006-2009 – «herbitox») qui a montré qu'un traitement

chronique au glufosinate d'ammonium chez la souris adulte induit des troubles du comportement corrélés à des modifications du tissu cérébral. L'un des objectifs est d'élargir ces travaux, en réalisant une intoxication chronique au cours du développement précoce dans des conditions se rapprochant au mieux de l'exposition humaine et, en les associant à une approche toxicologique portant sur l'analyse de la perturbation du système reproducteur au cours de la même période. Nous avons choisi d'étudier les effets neurotoxiques du glufosinate d'ammonium, composé actif d'herbicide, et de la cyperméthrine, composé actif d'insecticide. Ces deux molécules ont la particularité d'avoir comme cible des protéines impliquées dans la neurotransmission. L'atrazine, molécule herbicide sera également étudiée du fait de son action déjà connue sur le système reproducteur ainsi que sur la recapture de certains neurotransmetteurs. Les effets neurotoxiques de ces molécules suggèrent leur potentiel implication dans des pathologies neurodéveloppementales telles que l'autisme et les déficiences mentales. Notre objectif est de réaliser une étude neurotoxicologique la plus complète possible prenant en compte des considérations anatomiques, biochimiques, cellulaires et comportementales. Cette étude neurotoxicologique s'accompagnera d'une expertise complémentaire au niveau du système reproducteur. En effet, des études ont montré que l'exposition à certains pesticides, pouvait non seulement conduire à des modifications neurochimiques accompagnant des déficits cognitifs et une diminution générale des performances de mémoire, mais également avoir des effets délétères sur la fonction de reproduction. Ce programme de travail devrait donc permettre l'évaluation des risques pour contribuer au renforcement de la sécurité des populations avec la préoccupation de contribuer au débat public, d'éclairer des choix sociétaux et de fournir un appui scientifique à la décision publique.

Partenaires

CNRS DR08 Poitou-Charentes - Immunologie et Embryologie Moléculaires (partenaire coordinateur)
Université d'Orléans - Laboratoire de neurobiologie
Inserm DR Nantes - GERHM U625

Coordinateur

Stephane Mortaud
stephane.mortaud@univ-orleans.fr

Aide de l'ANR

350 000€

Début et durée

11/15/2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-007

Label pôle

Titre du projet	CONTREPERF Contaminants émergents perfluorés : contribution à l'évaluation de l'exposition de l'homme et de sa descendance, à l'étude de leur métabolisme et à la caractérisation de leur impact toxicologique.
Résumé	<p>Les contaminants émergents perfluorés (PFCs) sont des substances chimiques synthétiques produites et utilisées pour exploiter leur propriétés à la fois lipophobes et hydrophobes à travers des matériaux antiadhésifs ou de type surfactant. En conséquence, les consommateurs des pays industrialisés sont aujourd'hui en contact avec ces composés dans leur vie quotidienne, à travers un grand nombre de produits manufacturés. En parallèle, comme beaucoup d'autres polluants chimiques d'origine entropique, les PFCs peuvent être relargués dans l'environnement à chaque étape de leur cycle de vie, et retrouvés dans la chaîne alimentaire. L'exposition alimentaire, notamment via des denrées particulièrement vectrices de résidus et contaminants chimiques telles que le poisson, représente une voie majeure d'exposition aux PFCs pour les consommateurs. Les PFCs sont également considérés comme des perturbateurs endocriniens (PE). Dans ce cas, la problématique n'est pas reliée à des aspects de toxicité aiguë, mais plutôt à des questions d'exposition chronique à faibles doses. Dans ce contexte, la question du transfert potentiel des PFCs de la mère au fœtus (via le sang du cordon) et/ou au nourrisson (via le lait maternel) est clairement posée. Contreperf est tout d'abord attendue comme une contribution significative à l'amélioration des connaissances relatives à l'exposition de l'homme aux PFCs, répondant à un clair et très actuel besoin exprimé au niveau national et européen. Non élaboré dans une perspective épidémiologique, le projet ne sera pas tourné vers l'exposition de la population générale, auquel cas le nombre relativement limité de mesures planifiées (n=100) serait insuffisant en vue d'une interprétation valide. Au contraire, notre choix est de spécifiquement centrer le projet sur deux différents sous groupes de population particulièrement critiques, l'un en raison d'une exposition potentielle forte (forts consommateurs de poisson), et l'autre en raison d'une plus grande vulnérabilité du point de vue de la perturbation endocrinienne (fœtus/nourrisson). Ce projet est ensuite attendu comme une contribution significative à l'amélioration des</p>

connaissances relatives à l'impact des PFCs sur la santé humaine, via 4 approches distinctes et complémentaires, centrées sur une cible biologique privilégiée de ces polluants émergents, i.e. le foie. En effet, l'investigation simultanée (1) des produits de biotransformation du PFOS et du PFOA, (2) de leur impact global en terme de perturbations métaboliques, (3) de leur caractère génotoxique, et (4) de leurs capacité d'interaction avec les principaux récepteurs nucléaires, représente clairement un autre aspect particulièrement innovant et intégré dans le domaine de la caractérisation du danger. Au plan national, une première spécificité de ce projet est de combiner plusieurs aspects en relation directe avec les thématiques du présent appel d'offre (axes thématiques 1, 2 et 3). En effet, contreperf est en lien direct avec plusieurs mots clefs de cet appel d'offre incluant : agents toxiques, biomarqueurs, perturbateurs endocriniens, polluant organique persistants, risques émergents, santé humaine, ou encore toxicologie. Ensuite, ce projet est à notre connaissance le premier et le seul proposant un tel travail de recherche en biomonitoring dédié aux PFCs, principalement en raison du nombre très limité d'équipes maîtrisant les aspects méthodologiques requis. Ce projet est attendu comme devant renforcer le leadership des partenaires sur ces aspects, tandis que les nouvelles connaissances générées sont promises à une forte valorisation et au haut degré d'impact tant sur le plan scientifique que sociétal. Au plan international, on peut considérer le traitement de cette problématique émergente et très actuelle comme devant renforcer la contribution et la position compétitive de la France dans le domaine de la sécurité chimique.

Partenaires

Ecole nationale vétérinaire - Agroalimentaire et de l'alimentation Nantes Atlantique (ONIRIS) (partenaire coordinateur)
INRA Toulouse - UMR Xenobiotiques
Inserm ADR Languedoc Roussillon - Institut de recherche en cancérologie de Montpellier
CHU Toulouse - Hôpital Paule de Viguer
ANSES - Direction Santé Alimentation, Maisons Alfort

Coordinateur

Jean-Philippe Antignac
jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr

Aide de l'ANR

400 000€

Début et durée

11/15/2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-008

Label pôle

Titre du projet

TITANIUMS Mécanismes d'internalisation et de toxicité des nanoparticules d'oxyde de titane dans des organismes multicellulaires eucaryotes

Résumé

Les particules ultrafines (pollutions atmosphériques, toners, pigments) sont de plus en plus présentes dans l'environnement et augmentent les risques d'exposition interne par ingestion, inhalation et par pénétration trans-cutanée. Ces particules ultrafines généralement micronisées et souvent sous la forme de nanoparticules d'oxydes métalliques (dioxyde de titane, TiO₂) entrent dans la composition de nombreux produits domestiques et dermo-cosmétiques. Ces produits sont employés quotidiennement, l'exposition est donc permanente. Les nanoparticules manufacturées représentent cependant un enjeu technologique et économique majeur pour la société. Elles permettent des innovations majeures dans de nombreux domaines : santé, énergie, information, transports, sécurité... Leur développement très rapide, l'absence de dispositifs réglementaires spécifiques et les inconnues concernant leur toxicité pour l'Homme provoquent de nombreuses réactions d'inquiétude devant des risques qui semblent nouveaux, et très mal définis. Ainsi depuis 2004, de nombreuses autorités administratives et sociétés scientifiques appellent à la prudence et éditent des principes de précautions face à l'emploi et à la manipulation des nanoparticules. Ces administrations soulignent également que les nanomatériaux présentent un risque potentiel pour les travailleurs exposés, préconisent la mise en place de systèmes de confinement dans les industries et incitent aux développements de recherche afin de définir précisément les mécanismes de toxicité induits par ce nouveau type de contaminants (pour l'homme et son environnement). Dans ce sens, et étant donné notre expertise dans le domaine de la micro et nano-analyse par faisceau d'ions, nous avons développé ce programme de recherche interdisciplinaire (physique, chimie, biologie) afin de détecter, de suivre et de déterminer les conséquences biologiques induites par des nanoparticules de TiO₂ au sein de systèmes biologiques mono-cellulaire (cellules humaines) et multi-cellulaire (*C. elegans*). Pour ce faire, nous combinons l'expertise : (i) d'un groupe de chimistes (ICMCB) afin de synthétiser et caractériser des nanoparticules de TiO₂ dont les propriétés physico-chimiques

seront contrôlées (taille, forme, structure, réactivité) et modifiées chimiquement afin de les suivre in situ à l'échelle cellulaire et sub-cellulaire ; (ii) d'un groupe de physiciens et de biologistes (CENBG) dont l'expertise repose sur le développement et l'utilisation de nanofaisceaux d'ions afin de définir quantitativement la composition chimique élémentaires d'organisme biologique ; (iii) d'un groupe de biologistes (IECB) afin d'étudier les effets des nanoparticules sur un organisme multicellulaire complexe comme *C. elegans*. L'alliance de ces différentes expertise et notamment la combinaison de différentes techniques d'analyses et d'imagerie, associé aux techniques de synthèse et de modifications chimiques des nanoparticules de TiO₂ et appliquées à des modèles biologiques originaux permet d'envisager une description détailler des mécanismes moléculaires et cellulaires induits par les nanoparticules de TiO₂. Ainsi, il nous sera possible de déterminer en fonction des propriétés physico-chimiques des nanoparticules, les mécanismes qui définissent (i) leur bio-distribution à l'échelle cellulaire et multi-cellulaire, (ii) leurs sites de bio-accumulation , (iii) leur bio-persistence et donc en définitive les conséquences biologiques associées. Ces études permettront donc d'appréhender les mécanismes moléculaires et cellulaires de toxicité induites par les nanoparticules dans des modèles cellulaires humains et dans un modèle de référence en écotoxicologie (*C. elegans*). L'étroite relation entre chimistes, physiciens et biologistes permettra de préciser les déterminants physico-chimiques associés à la nanotoxicité et donc d'ouvrir des perspectives quant aux développements des nanoparticules bio-compatibles et respectueuses de l'environnement.

Partenaires

CNRS DR15 Aquitaine Limousin - Centre Etudes Nucléaires Bordeaux Gradignan (partenaire coordinateur)
CNRS DR15 Aquitaine Limousin - Institut de Chimie de la Matière Condensée
Inserm ADR Bordeaux - Institut Européen de Chimie et Biologie

Coordinateur

Hervé Seznec
seznech@cenbg.in2p3.fr

Aide de l'ANR

500 000€

Début et durée

11/15/2010 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-009

Label pôle

Titre du projet

HEVECODYN Dynamique du virus de l'hépatite E dans les écosystèmes associés : des élevages de porcs et eaux usées aux coquillages

Résumé

Le virus de l'hépatite E (VHE) est responsable d'une hépatite aiguë, similaire à l'hépatite A mais en moyenne plus grave associant anorexie, ictère et hépatomégalie. Bien que l'infection par le VHE soit associée à un taux de mortalité peu élevé, certains cas d'hépatite fulminante nécessitent une transplantation hépatique qui est une procédure très lourde et coûteuse. La surveillance de l'hépatite E chez l'Homme est organisée par le Centre National de Référence des hépatites entéro-transmissibles (A et E) mis en place en 2002 et situé à Paris (Hôpital du Val de Grace). L'infection par le VHE a été responsable de près de 150 cas cliniques autochtones en France en 2008 et a significativement augmenté depuis 2002. La perception de l'épidémiologie de l'hépatite E a radicalement changé au cours du temps. D'une vision initiale restreinte à une infection contractée au cours de séjours en zone d'endémie, des données se sont accumulées sur la possible transmission zoonotique du virus à partir de multiples réservoirs animaux (porc domestique, sangliers, cerf), via la consommation de produits contaminés crus ou peu cuits (abats, viande). Ces sources potentielles ne permettent cependant pas d'expliquer la totalité des cas autochtones et plusieurs académies suggèrent que les coquillages pourraient constituer une source potentielle en raison de leur aptitude à filtrer puis concentrer les particules virales provenant des eaux usées d'origine humaine et animale. L'enjeu principal de ce projet est de proposer une vision transversale de l'épidémiologie du VHE associant les élevages de porcs, les animaux sauvages et les eaux environnementales à la contamination des coquillages. Pour étudier les relations entretenues entre les différents écosystèmes partagés par le VHE, le projet aura pour but initial de déterminer la présence du VHE dans les différents écosystèmes concernés : (i) élevages de porcs domestiques, (ii) sangliers, (iii) eaux usées, (iv) eaux littorales et coquillages. Les souches de VHE isolées de ces différents écosystèmes seront comparées à l'aide d'analyses phylogénétiques. Le deuxième objectif est d'étudier la dynamique d'infection par le VHE au sein du système élevage porcin et d'en évaluer les conséquences sur l'exportation du VHE

à partir des différents extrants. Le troisième objectif du projet est d'évaluer l'adaptation du VHE aux différents hôtes correspondant à chacun des écosystèmes étudiés (tissus porcins, issus de sangliers, rongeurs, Homme, et de coquillages) puis de mettre en relation cette adaptation avec les dynamiques observées dans chacun des écosystèmes. Ce projet associera différentes approches complémentaires pour atteindre chacun des objectifs. Des études observationnelles seront conduites dans les différents écosystèmes pour la mise en évidence du VHE dans ces différents milieux. Ces études en conditions réelles seront complétées par des approches plus expérimentales pour étudier la survie du VHE dans différentes matrices (lisier de porc, produits de traitement des lisiers, eau de mer) ainsi que l'impact des procédés de traitement des lisiers sur la survie virus. Des études expérimentales en conditions contrôlées seront aussi conduites chez le porc pour estimer de manière quantitative les paramètres clefs d'un modèle épidémiologique représentant la dynamique d'infection intra-troupeau du VHE. Des connaissances plus fondamentales seront aussi produites quant à l'aptitude des coquillages à concentrer de manière sélective le VHE au travers d'une reconnaissance croisée des glycanes. Le projet associera donc les compétences de différents spécialistes en épidémiologie, écologie, virologie, biochimie et modélisation mathématique afin de produire les connaissances complémentaires nécessaires à la compréhension des interactions mises en jeu entre les différents écosystèmes et de l'impact de leur dynamique respective sur la diffusion du VHE dans ces différents environnements.

Partenaires

ANSES Maisons Alfort - ANSES site de Ploufragan/Plouzané (partenaire coordinateur)
ANSES Maisons Alfort - Laboratoire Santé Animale UMR 1161
Ifremer - Unité de Virologie
Centre Européen d'expertise et de recherche sur les agents microbiens SAS
Inserm ADR Nantes - Centre de recherche sur le cancer
Centre National de Référence des hépatites entérotransmissibles

Coordinateur

Nicolas Rose
nicolas.rose@anses.fr

Aide de l'ANR

600 000€

Début et durée

11/15/2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-010

Label pôle

Titre du projet

GENOTOXTRACK Biomarqueurs de génotoxicité ex vivo et in vivo.

Résumé

Les substances génotoxiques induisent des dommages à l'ADN. Parmi ces dommages, les cassures double-brin (CDB) peuvent aboutir à la mort cellulaire et, si elles sont mal réparées, générer des translocations et de l'instabilité génétique. La phosphorylation de l'histone H2AX à son extrémité C-terminale, gH2AX, est un marqueur utilisé pour étudier les CDB et suivre la réparation de l'ADN. Cependant, la détection de gH2AX dépend de l'utilisation d'anticorps sur des cellules fixées. Nous proposons ici de développer des biomarqueurs pour détecter et suivre les CDB et leur réparation dans des cellules vivantes, ex vivo, et dans des animaux modèles alternatifs, in vivo. Comme preuve-de-concept, des nanobodies dirigés contre gH2AX seront développés mais nous développerons également d'autres biomarqueurs des cassures et/ou réparation de l'ADN. En plus des anticorps conventionnels, les lamas produisent des anticorps constitués uniquement de chaînes lourdes, dont le site de liaison à l'antigène est formé d'un unique domaine (VHH ou nanobody). Après immunisation, une banque VHH sera construite et criblée par phage-display. Les nanobodies liant la cible (gH2AX) seront isolés et leur séquence sous-clonée dans un vecteur mammifère, en fusion avec une étiquette fluorescente. Chaque fluobody sera alors testé en cellules humaines et plusieurs paramètres seront analysés (formation de foci, amplification/disparition du signal, bruit-de-fond fluorescent) pour valider les biomarqueurs. A cette étape du programme, nous développerons la technologie FRET afin d'améliorer le signal et suivre simultanément deux marqueurs. En particulier, de nouveaux marqueurs de la réparation ou de l'apoptose, présentés par l'histone H2AX, ont récemment été décrits dans les cellules humaines. Nous testerons des associations de marqueurs afin de différencier spécifiquement l'un ou l'autre de ces processus et de suivre le devenir des cellules. Les biomarqueurs qui permettront de suivre en temps réel les stress génotoxiques et les CDB in vivo, ainsi que leurs utilisations, seront brevetés. Une application directe de nos outils sera l'analyse des génotoxines, produites par les bactéries de type E. coli -pathogènes ou non. Ces génotoxines induisent des défauts dans le cycle cellulaire et des CDB dans les cellules hôtes. Nous étudierons les mécanismes générant les

CDB afin de définir de nouvelles cibles pour nos biomarqueurs et nous utiliserons nos outils afin de cribler les souches bactériennes et de tester leur éventuelle génotoxicité. Nous étudierons en particulier les mécanismes de réparation mis en place dans différents contextes (dose de génotoxiques, temps d'exposition, mutations/knocked-down de certaines voies), une dérégulation de ces processus pouvant conduire à l'instabilité génomique. Enfin, nous prévoyons le transfert de nos outils dans des animaux modèles alternatifs -tels que zebrafish et le nématode- afin de suivre la présence de génotoxiques et la pollution des eaux et/ou des sols. Globalement, ce projet permettra de développer les outils pour déterminer la toxicité de substances, connues ou nouvelles, et de suivre les stress génotoxiques directement dans les cellules, ex vivo ou in vivo. Il permettra également d'analyser le devenir des cellules exposées et de prédire des processus induisant l'instabilité génétique. Enfin, nos outils devraient nous permettre de mieux comprendre ces mécanismes fondamentaux et être utilisés dans la prévention et/ou le diagnostic d'exposition à des génotoxiques, d'améliorer la protection de notre environnement et la santé humaine.

Partenaires

INRA Centre Toulouse - Pharmacologie/Toxicologie Toxalim (partenaire coordinateur)
CNRS DR14 Midi-Pyrénées - CRT-RIV-ITAV Recherche
INRA Centre Toulouse - Interaction hôte - agents pathogènes

Coordinateur

Gladys Mirey
gladys.mirey@ipbs.fr

Aide de l'ANR

400 000€

Début et durée

11/15/2010 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-011

Label pôle

Titre du projet

DON&Co Mycotoxinogénèse chez le blé: de la diversité de la microflore fusarienne à la toxicologie.

Résumé

La qualité sanitaire des aliments est une préoccupation fondamentale en France et dans le monde; la possible contamination des matières premières par des champignons producteurs de mycotoxines et le risque sanitaire associé en est une des composantes majeures. Les mycotoxines sont des contaminants fréquents des céréales et, selon l'ONU, 25% des récoltes mondiales seraient contaminés. La majorité de ces mycotoxines ne sont pas dégradées par les traitements technologiques usuels des aliments et restent présentes dans les produits finis. Les mycotoxines posent donc un problème très actuel de sécurité sanitaire tout au long de la chaîne alimentaire. La maîtrise du risque mycotoxique représente un enjeu majeur pour la filière blé dans son ensemble (blé tendre et blé dur). Les trichothécènes (avec le déoxynivalénol ou DON comme forme majoritaire), produits par des champignons appartenant au genre *Fusarium*, représentent, par leur toxicité potentielle et forte occurrence, les contaminants les plus préoccupants. La contamination du blé par des mycotoxines est particulièrement complexe pour au moins deux raisons (i) plusieurs espèces fongiques peuvent contaminer simultanément les grains de blé et (ii) ces espèces fongiques produisent simultanément un cocktail de trichothécènes. Le projet DON&Co a pour objectif de répondre à la question «comment la composition de la flore fusarienne impacte les teneurs et type de trichothécènes accumulés dans le grain et en conséquence sa toxicité ?». Ce projet DON & Co conduira à la définition d'outils agronomiques permettant de respecter la réglementation européenne en vigueur mais aussi à l'acquisition de références sur la toxicité comparée et cumulée du DON et de ses formes acétylées. Ces références conduiront à une meilleure appréciation du «risque mycotoxique» associé au blé et contribueront à l'évolution de la réglementation. Seule une approche fédératrice intégrée, telle que celle proposée dans le projet DON&Co, associant études épidémiologiques (de la flore aux toxines) et approches mécanistiques, permettra de répondre à la question posée.

Partenaires

INRA Centre de Bordeaux - Mycologie et Sécurité des

Aliments (partenaire coordinateur)
ARVALIS - Institut du végétal
INRA Centre de Versailles - UMR 1290 BIOGER
INRA Centre de Dijon - UMR 1229 Microbiologie du Sol et de l'Environnement
INRA Centre de Toulouse - UR66 Pharmacologie-Toxicologie
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
INRA Centre de Bordeaux - UMR1202 Biodiversité, gène et communauté

Coordinateur Florence Forget-Richard
fforget@bordeaux.inra.fr

Aide de l'ANR 560 000€

Début et durée 3/1/2011 - 36 mois

Référence ANR-10-CESA-012

Label pôle Prod'Innov

Titre du projet

Pharm@ecotox Résidus pharmaceutiques et écotoxicologie en milieu marin

Résumé

Les substances pharmaceutiques représentent une collection variée de plus de 1000 molécules actives biologiquement et utilisées en médecine humaine et vétérinaire. L'augmentation de la consommation de médicaments et le développement de techniques analytiques plus performantes au niveau environnemental ont entraîné l'identification de ces polluants émergents dans tous les compartiments aquatiques, allant des effluents de stations d'épurations, eaux superficielles, souterraine au milieu marin. A la différence de polluants conventionnels (pesticides, détergents, hydrocarbures...), les résidus pharmaceutiques sont relâchés de manière continue et à faible dose dans l'environnement, ce qui peut aboutir à des intoxications chroniques. D'un point de vue réglementaire, les dangers engendrés par le rejet de substances pharmaceutiques vis-à-vis des organismes de l'environnement ne sont pris en compte que depuis quelques années et uniquement lorsque les concentrations prédites dans l'environnement dépassent une valeur seuil de 0,01µg/l. De ce fait les données concernant l'écotoxicité de ces substances sont relativement éparses. Les études menées jusqu'alors sur le sujet concernent principalement l'identification et le dosage des résidus dans les eaux superficielles avec un fort intérêt en termes de santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson. Les données éco toxicologiques disponibles concernent essentiellement une évaluation du danger suite à des intoxications aiguës, elles se focalisent sur une quinzaine de molécules alors que leur métabolites et certaines classes pharmaceutiques tels les anticancéreux, les neuroleptiques (à vérifier) ne sont que peu renseignés. Enfin les données concernant l'impact de ces résidus au niveau marin et en particulier sur les invertébrés est extrêmement faible. Notre projet vise donc à évaluer l'impact de ces substances d'un point de vue écotoxicologique global vis-à-vis des organismes aquatiques mais aussi au niveau des organismes marins et plus particulièrement au niveau d'organismes marins présentant un impact économique important pour la Normandie : les ormeaux, les huitres, la seiche. Une approche intégrée permettra de relier les effets observés sur les organismes marins à une mesure de la contamination environnementale réalisée en 3 zones

distinctes : une zone fortement anthropisée, une zone moyennement anthropisée, et une zone d'élevage. Par ailleurs une mesure de la contamination des individus est envisagée. Afin d'appréhender les effets potentiellement toxiques des résidus in silico, in vitro et in vivo seront utilisées. L'utilisation de méthodes in silico alliés à une validation expérimentale permettra de prédire la toxicité de nombreux résidus et leurs métabolites appartenant à différentes classes pharmaceutiques. Cette approche pourra être utilisée dans un cadre réglementaire. Elle permettra également de mettre en évidence certains modes d'actions particuliers contribuant ainsi à une meilleure connaissance des mécanismes d'actions des toxiques chez les invertébrés. Les substances pharmaceutiques étant par nature des substances biologiquement actives, cette approche in silico sera combinée à une approche in vitro permettant de mettre en évidence d'éventuels effets sur des fonctions physiologiques particulières des invertébrés : système immunitaire, système digestif, système nerveux, système endocrinien, et ADN. Cependant si les essais in vitro permettent une détection sensible et précoce des effets d'une exposition à un contaminant, les essais in vivo sont incontournables pour l'étude d'effets à long terme. C'est pourquoi, selon les résultats analytiques obtenus, des impacts sur les mêmes fonctions physiologiques à des concentrations environnementales seront évalués.

Partenaires

Université de Caen - EA4258 Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament (partenaire coordinateur)
Université de Bordeaux 1 - UMR5255 Institut des Sciences Moléculaires - UMR5255 Laboratoire de Physico- et Toxicochimie de l'environnement
Université de Caen - EA4259 Groupe Mémoire et Plasticité comportementale
Université de Caen - UMR_M 100 Laboratoire de Physiologie et Ecophysiologie des Mollusques Marins
CNRS DR Centre Est - UMR7146 Laboratoire des interactions écotoxicologie, biodiversité, écosystèmes

Coordinateur

Marie-Pierre Halm
marie-pierre.halm@unicaen.fr

Aide de l'ANR

550 000€

Début et durée

1/3/2011 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-013

Label pôle

Titre du projet

MACHLOMA Mécanismes d'accumulation, d'élimination et de perturbations des systèmes nerveux et endocriniens induits par l'exposition de *Macrobrachium rosenbergii* à la chlordécone dans les Antilles françaises

Résumé

Dans les Antilles françaises, l'utilisation de chlordécone en bananeraies jusqu'au début des années 90 est à l'origine de pollutions avérées des sols, des ressources en eau et des organismes vivants. Dans le milieu naturel, les crustacés présentent de très fortes concentrations en chlordécone dans leurs tissus. De ce fait, les autorités ont demandé un contrôle plus important des crustacés d'élevage, et il s'est avéré que plusieurs fermes aquacoles de ouassous (*Macrobrachium rosenbergii*) en Guadeloupe et Martinique présentaient des teneurs supérieures à la LMR (Limite Maximale de Résidu) de 20 µg.kg-1. Jusqu'à présent, les études réalisées sur ce problème se sont principalement basées sur une approche empirique de l'évaluation de la contamination de l'eau et des crustacés, et de constats de modification de la structure des populations. Beaucoup de questions sont toujours sans réponse quand au mode de contamination des ouassous par la chlordécone, sur sa biodisponibilité et sur la capacité qu'ont les crustacés de pouvoir l'éliminer mais également sur ses mécanismes d'action en tant que neurotoxique et perturbateur endocrinien. Dans ce projet, appuyé par l'existence d'une ferme éclosierie en Guadeloupe qui permettra d'obtenir des individus de stades connus en grande quantité, nous nous proposons d'utiliser *M. rosenbergii* comme organisme modèle afin d'apporter des connaissances sur des aspects mécanistes concernant (i) les modalités d'exposition des organismes, en fonction de la biodisponibilité de la chlordécone, (ii) leurs capacités de détoxification/dépuration, et (iii) l'impact de la molécule sur la physiologie des organismes en considérant les mécanismes connus pour être affectés chez des modèles mammaliens, en l'occurrence neurotoxicité et perturbation endocrinienne. Les expériences porteront sur des individus qui seront mis en élevage dans deux bassins de ferme aquacole ayant des caractéristiques différentes quant à la contamination par la chlordécone (témoin et contaminé) et d'autres qui seront directement intoxiqués par la chlordécone en laboratoire, de

façon à établir des relations concentrations-réponses, en prenant en compte les concentrations en chlordécone rencontrées dans les rivières de Guadeloupe (0,5 à 10 µg.L-1). Afin de réaliser une véritable étude intégrée des mécanismes, qu'il s'agisse des conditions naturelles ou des conditions de laboratoire, les mêmes individus seront utilisés pour les mesures de concentrations tissulaires en chlordécone, les mesures des activités enzymatiques susceptibles d'intervenir dans la détoxification et l'élimination de la molécule, et les mesures d'effets neurotoxiques et perturbateurs endocriniens. Cette phase d'acquisition de connaissances est indispensable d'une part à l'évaluation du risque de contamination de produits d'élevages aquacoles aux Antilles (appui aux professionnels de l'aquaculture locale) et d'autre part à la mise en oeuvre d'une approche de bioindication in situ pertinente (après transfert des méthodes de mesures sur une espèce sauvage, en l'occurrence *M. faustinum*).

Partenaires

Université des Antilles et de la Guyane - EA926 DYNECAR (partenaire coordinateur)
INRA Centre de Rennes - UMR985 Equipe Ecotoxicologie et qualité des milieux aquatique
Université du Havre - EA3222 Laboratoire d'Ecotoxicologie - Milieux aquatiques

Coordinateur

Soazig Lemoine
slemoine@univ-ag.fr

Aide de l'ANR

290 000€

Début et durée

12/15/2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-014

Label pôle

Titre du projet

PlasticAhR Plasticité structurale du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR) en réponses à divers xénobiotiques: Implication pour la prédiction de la toxicité des polluants chez l'Homme et dans les écosystèmes

Résumé

La contamination des écosystèmes et des organismes par des polluants de l'environnement fait partie des enjeux majeurs du 21ème siècle. Au cours des dernières années, la toxicité de plusieurs xénobiotiques a été caractérisée. Néanmoins, malgré de nombreuses recherches, il reste extrêmement difficile d'estimer la toxicité des polluants organiques persistants (POP) ou d'autres composés chimiques provenant notamment de dérivés alimentaires, de produits de combustions, etc... Les récepteurs cellulaires aux xénobiotiques sont des éléments essentiels aux voies cellulaires d'adaptation à l'environnement. Cette demande de financement à l'ANR se focalise sur des études sur le récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR). Il est l'un des trois récepteurs majeurs aux xénobiotiques et appartient à la famille de protéines bHLH-PAS (basic Helix Loop Helix – Per Arnt Sim). Après liaison avec un ligand, le récepteur cytoplasmique se transloque vers le noyau où il s'associe avec la protéine nucléaire ARNT (AhR Nuclear Translocator), afin de former un hétéro-dimère. La première moitié N-terminale de ces protéines est responsable à la fois de l'interaction avec le ligand mais aussi avec des séquences spécifiques d'ADN, appelées éléments de réponse aux xénobiotiques (XRE). Ces parties N-terminales sont constituées linéairement d'un domaine d'interaction avec l'ADN (bHLH ou DBD : DNA Binding Domain), d'un domaine PAS-A et enfin d'un domaine de fixation du ligand (PAS-B ou LBD : Ligand Binding Domain), seul capable d'interagir avec un nombre très variés de xénobiotiques. De façon remarquable, en fonction du ligand fixé sur le AhR, celui-ci est capable de déclencher une réponse cellulaire soit adaptative, destructrice ou protectrice (avec des effets cytotoxiques, apoptotiques ou cardioprotecteurs). Nous faisons l'hypothèse très vraisemblable qu'en fonction du ligand, le AhR adopte différentes conformations tridimensionnelles conduisant à la liaison sélective de trois familles de XRE (initialement identifiés dans les promoteurs de CYP1A1, PON1 et BAX). Cependant, malgré de nombreuses études, les mécanismes moléculaires responsables de ces réarrangements structuraux restent

mystérieux. Jusqu'à ce jour, il n'y a toujours aucune structure connue du AhR, ni des différents domaines qui le constituent et plusieurs questions restent encore sans réponses. Par exemple, quels sont les fonctions chimiques nécessaires à la reconnaissance de xénobiotiques par le AhR? Quels sont les résidus du AhR responsables des réponses transcriptionnelles variées observées en fonction des espèces considérées? Comment est transmis le signal du domaine PAS-B au domaine bHLH après interaction avec un polluant? Peut-on anticiper les effets des xenobiotiques sur un organisme entier par la simple connaissance de leurs structures chimiques? Nous présentons ici un projet à la fois ambitieux et réaliste dans lequel nous essayerons de répondre à l'ensemble de ces questions par trois objectifs principaux. En premier lieu, les structures cristallographiques complexées à des ligands et/ou de l'ADN seront résolues. Il s'agira notamment des domaines LBD, DBD et LBD-DBD de ARNT et du récepteur Ah. Nous chercherons à résoudre ces structures complexées à l'aide de protéines provenant de différents organismes. Nous utiliserons ensuite la modélisation moléculaire et des tests cellulaires afin d'identifier les différences subtiles existant entre espèces. En combinant l'ensemble de ces données, nous déterminerons précisément et en fonction des espèces, les déterminants chimiques essentiels dans l'interaction AhR/xénobiotiques. Ceci permettra de prédire in silico, quelles sont les molécules chimiques capables de se lier au AhR et d'activer une ou plusieurs voies transcriptionnelles. Ces informations pourraient se révéler essentielles aux industriels et aux organisations gouvernementales désireuses d'estimer la toxicité de molécules en développement ou de composés existants (régulation REACH).

Partenaires

Université Paris Descartes - UMR_S 747 Equipe de Pharmacotoxicologie et Biologie Structurale (partenaire coordinateur)
 Inserm DR Paris 12 - U829 Structure Activité des Biomolécules Normales et Pathologiques
 Université Paris Descartes - UMR_S 747 Equipe de Signalisation en Toxicologie de l'Environnement et du Médicament

Coordinateur

Pierre Nioche
pierre.nioche@gmail.com

Aide de l'ANR

450 000€

Début et durée

3/1/2011 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-015

Label pôle

Titre du projet

POLARTOP Contaminants chez les prédateurs supérieurs polaires: niveaux et effets des polluants organiques et métaux lourds sur la physiologie du stress et le devenir des oiseaux marins des Terres Australes Françaises (TAAF)

Résumé

La biodiversité antarctique est caractérisée par de spectaculaires colonies d'oiseaux et de mammifères marins. Malgré leur éloignement des centres industriels, les régions polaires connaissent des apports (métaux lourds et composé organiques) d'origine anthropique, par le biais du transport global de contaminants dans l'atmosphère et la circulation marine. L'Antarctique était considérée comme un continent préservé jusqu'à la découverte dans les années 60 de polluants organiques persistants (POPs). En Antarctique, ces POPs peuvent s'accumuler dans les tissus des prédateurs supérieurs et ainsi menacer la biodiversité polaire. En Arctique, des niveaux très élevés de polluants ont été souvent rapportés, assortis d'effets néfastes sur le comportement, la physiologie et le devenir de plusieurs espèces d'oiseaux marins. En Antarctique, en revanche, l'état des connaissances est bien moindre, même si des niveaux élevés de polychlorobiphényles (PCB), hexachlorocyclohexane (HCB) et plus récemment de polybromodiphényléther ont été décrits dans les tissus de certains oiseaux marins antarctiques. Il faut noter que l'essentiel des recherches sur les polluants ont été conduites sur un nombre limité d'espèces et principalement en zone strictement antarctique. Cependant, dans les zones subtropicales et subantarctiques qui recèlent pourtant des millions de couples d'oiseaux marins tels qu'albatros, pétrels et manchots, les informations relatives aux niveaux de pollution manquent cruellement. C'est en particulier le cas pour les Terres Australes et Antarctiques Françaises (TAAF) qui s'étendent de la zone subtropicale à l'Antarctique et abritent des populations considérables d'oiseaux marins dont certains sont endémiques et gravement menacés. La France est donc responsable d'une part importante de la biodiversité de l'Océan Indien Austral et il y a un besoin urgent d'information sur les niveaux de pollutions présents chez les oiseaux marins de ce secteur. Le Centre d'Etudes Biologiques de Chizé conduit depuis plusieurs décennies un suivi démographique à long-terme des oiseaux

marins des TAAF. Ce suivi exceptionnel permet d'avoir des informations détaillées sur l'âge, la survie et le succès reproducteurs de milliers d'oiseaux bagués. Nous voulons profiter de cette situation pour mettre en place un projet pluridisciplinaire (POLARTOP) réunissant écologistes, physiologistes et écotoxicologues afin de: 1) décrire les niveaux de polluants organiques et de métaux lourds présents chez les principaux oiseaux marins des TAAF selon un gradient subtropical-Antarctique. Nous utiliserons une méthode d'échantillonnage non-destructrice (prise de sang et plumes) et rechercherons les composés organiques (DDT, DDD, DDE, HCB, PCBs, et PBDEs) et métaux lourds (As, Cd, Hg, Pb) connus pour être toxiques et pour s'accumuler dans les tissus des oiseaux marins; 2) comparer et interpréter les niveaux de contaminants observés en intégrant les niveaux trophiques et zones d'alimentation (via les isotopes stables $\delta^{15}\text{N}$ & $\delta^{13}\text{C}$), afin d'utiliser les oiseaux marins comme biosentinelles de l'exposition au contaminant du réseau trophique pélagique; et 3) d'étudier en détails les effets ces polluants sur la réponse hormonale au stress et sur la survie et la reproduction. La réponse au stress est une fonction majeure permettant d'adapter la physiologie et le comportement face aux contraintes de l'environnement. Nous testerons l'influence des polluants en soumettant les individus à un protocole de stress transitoire. De façon à mesurer l'impact des taux de contaminants sur la survie et la reproduction, nous utiliserons les dernier développements des modèle de capture-marque-recapture qui permettent de prendre en compte finement les probabilités de captures et fournissent des estimations robustes des probabilités de survie.

Partenaires

CNRS DR Centre Poitou-Charentes - UPR1934 Centre d'Etudes Biologiques de Chizé (partenaire coordinateur)
Université de Bordeaux 1 - Institut des Sciences Moléculaires - UMR5255 Laboratoire de Physico- et Toxicochimie de l'environnement
CNRS DR Centre Poitou-Charentes - UMR6250 Littoral Environnement et Sociétés

Coordinateur

Olivier Chastel
chastel@cebc.cnrs.fr

Aide de l'ANR

500 000€

Début et durée

12/15/2010 - 48 mois

Référence

ANR-10-CESA-016

Label pôle

Titre du projet	BioREF Biomarqueurs d'Exposition aux Rayonnements Electromagnétiques du Futur
Résumé	<p>Le nombre de sources artificielles de rayonnements électromagnétiques ne cesse d'augmenter. Les systèmes de communication sans fil se sont considérablement développés durant la dernière décennie. De plus, en raison de la saturation de la partie basse du spectre micro-ondes et des besoins croissants en transmission haut-débit, de multiples applications grand public émergent en millimétrique. Les fréquences situées au voisinage de 60 GHz sont parfaitement adaptées aux communications très haut débit à courte portée en environnement domestique et professionnel. Certaines applications grand public ont déjà été introduites sur le marché : télécommunication sans fil, ou encore les scanners corporels, récemment installés dans certains aéroports. D'autres sont actuellement en cours de développement, tels que les réseaux corporels sans fils qui devraient permettre dans le futur de suivre les constantes vitales de patients. Avec ces nouvelles applications, les expositions chroniques et à long terme des personnes vont considérablement augmenter et certaines antennes seront placées très près des utilisateurs, voir directement en contact avec la peau. Certains rayonnements millimétriques sont absents de notre environnement naturel et les organismes vivants n'y ont encore jamais été exposés, ce qui soulève la question sur les risques sanitaires potentiels liés à leur utilisation. Le public craint que ces ondes puissent avoir des conséquences imprévues et récemment ce débat est devenu un phénomène de société largement diffusé par les médias. Il est donc de la plus haute importance d'évaluer les effets biologiques potentiels des rayonnements électromagnétiques qui seront utilisés dans le futur. Considérant les fortes préoccupations du public, une initiative du gouvernement français : le "Grenelle des antennes" a été lancé en Mars 2009. Les autorités françaises, dont l'AFSSET enquêtent actuellement sur cette question, mais en millimétriques, il manque cruellement de données scientifiques pertinentes pour pouvoir tirer toute conclusion Ce projet pluridisciplinaire implique deux unités CNRS possédant une très forte expertise et une reconnaissance dans leurs domaines respectifs : (i) régulation de l'expression génétique et réponses biologiques aux stress cellulaires (UMR</p>

CNRS 6026) et (ii) propagation et conception d'antennes en ondes millimétriques (IETR - UMR CNRS 6164). L'objectif de ce projet est d'évaluer les effets potentiels des ondes millimétriques qui seront très prochainement utilisées. Ce projet est la suite d'un précédent programme déjà financé par l'ANR (Himwr – SEST 2006) et qui a donné lieu à 4 publications dans des journaux scientifiques à comité de lecture et 7 présentations à ces congrès internationaux. Ce projet s'intègre parfaitement à la thématique sur les agents physiques du 1er axe de recherche de l'appel à propositions Contaminants, Ecosystèmes, Santé (CES, 2010) La première partie de ce projet consiste à approfondir les pistes de travail précédemment trouvées, notamment au niveau de l'effet des ondes millimétriques sur l'inflammation. Dans une 2ème et 3ème partie nous nous proposons de combiner des approches génomiques et cellulaires afin de trouver de nouveaux gènes sensibles à l'exposition aux ondes millimétriques. L'expression de ces gènes servira de marqueur d'exposition afin d'évaluer les effets biologiques potentiels de ces ondes. Nous analyserons l'effet des principaux paramètres de rayonnement : fréquence, densité de puissance, modulation, polarisation, et régime d'exposition Au final, ce travail devrait permettre : 1) d'améliorer les connaissances au niveau des interactions ondes/matière vivante et donc de mieux connaître les effets de ces ondes sur l'organisme ; 2) d'établir quelles longueurs d'ondes et quelles puissances pourront dans l'avenir être utilisées sans danger; 3) de contribuer à l'établissement de normes internationales définissant des seuils de sécurité biologique

Partenaires

Université de Rennes 1 - UMR 6026 - Interactions Cellulaires & Moléculaires (partenaire coordinateur)
 Université de Rennes 1 - UMR 6164 Institut d'Électronique et de Télécommunications de Rennes

Coordinateur

Yves Le Drean
yves.le-drean@univ-rennes1.fr

Aide de l'ANR

350 000€

Début et durée

1/1/2011 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-017

Label pôle

Titre du projet

ALTERNATIVES Quelles alternatives au contrôle chimique des vecteurs de la maladie de Chagas?

Résumé

La maladie de Chagas ou trypanosomose américaine, est une parasitose essentiellement rurale qui touche 20 millions de personnes sur le continent sud américain. La transmission à l'homme est principalement le fait de punaises hématophages de la famille des Reduviidae dont *Triatoma infestans*, vecteur majeur dans les pays du cône sud (Argentine, Bolivie, Paraguay, Pérou...). Le cycle de vie de cet insecte se déroule dans les habitations et comme il n'existe aucune prophylaxie de masse (vaccin, médicament...), le contrôle de la transmission est naturellement basé sur le contrôle vectoriel. Celui ci consiste en épandages d'insecticides intra et peridomiciliaires, effectués par les services de santé ministériels des pays d'endémie. Après plusieurs décennies de lutte insecticide, la maladie de Chagas reste mal contrôlée et semble même s'étendre à des territoires jusqu'alors épargnés, comme certaines grandes villes. Depuis peu, de fortes résistances aux insecticides sont apparues, compromettant ainsi le contrôle chimique de ces insectes. Malheureusement, fort des premiers succès enregistrés par la lutte chimique il y a une vingtaine d'année, les méthodes alternatives de contrôle ont été négligées et n'ont pas été développées. Face à la recrudescence de la maladie de Chagas et aux échecs opérationnels des traitements chimiques, il devient urgent de mettre en place des nouvelles stratégies de contrôle. Or, celles-ci ne peuvent l'être que si la dynamique de population des vecteurs est parfaitement comprise, ce qui n'est pas encore le cas. C'est donc l'objectif principal de ce projet ALTERNATIVES qui propose d'analyser en détails les paramètres populationnels signifiants dans le cadre d'un contrôle opérationnel d'une telle maladie à transmission vectorielle. Ce sont en particulier : (1) les structures spatiales et (2) l'analyse de la capacité vectorielle de l'insecte. Ces données seront ensuite intégrées dans un modèle mathématique pertinent et biologiquement interprétable, susceptible de simuler divers scénarios de contrôle vectoriel. Le projet se déroulera en partie en Bolivie où seront récoltées les données populationnelles de terrain. Les structures spatiales seront analysées à plusieurs niveaux d'échelle : habitation, village et inter-villages. Elles permettront de planifier par la suite des opérations de lutte à

grande échelle et d'identifier les unités de traitement. La dynamique des populations permettra, à travers les paramètres de la capacité vectorielle, d'identifier les phases bio-écologiques les plus pertinentes à contrôler, et permettra aussi la simulation d'actions de lutte et leur impact sur le devenir des populations de vecteurs. Elle sera analysée par le suivi de populations d'un même village et complété au laboratoire par l'analyse des traits de vie de l'insecte en conditions climatiques contrôlées. Un modèle mathématique sera élaboré et calibré avec ces données de terrain et de laboratoire. Ce modèle permettra d'optimiser les stratégies chimiques actuelles, ou mieux, de proposer des méthodes alternatives de contrôle ne faisant pas (ou peu) intervenir de pesticides. Le cadre du projet ALTERNATIVES peut servir de base de réflexion à d'autres maladies vectorielles dont les vecteurs sont «anthropisés» (dengue, chikungunya par exemple) puisque la maladie de Chagas partage avec elles de nombreux concepts et semble même être une sorte de modèle de ce genre d'endémie.

Partenaires

IRD - UMR 224 Unité Stratégies de lutte et prévention du contact homme-vecteurs (partenaire coordinateur)
IRD - UMR 224 Dynamique des Systèmes - Maladies Infectieuses

Coordinateur

Frédéric Lardeux
frederic.lardeux@ird.fr

Aide de l'ANR

260 000€

Début et durée

2/1/2011 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-018

Label pôle

Titre du projet

AquaPOL Devenir des flocculants à base de POLYacrylamide dans les boues, les eaux industrielles et les eaux naturelles et impact potentiel sur les écosystèmes AQUATIques

Résumé

Les flocculants sont largement utilisés dans de nombreux domaines industriels (agro-alimentaire, industries minérales, industries chimiques, potabilisation de l'eau, traitement des eaux usées...) pour améliorer la séparation solide/liquide dans les eaux contenant des matières en suspension. En France, parmi les industriels utilisateurs de flocculants, les industries du granulat occupent une place particulière. L'utilisation des flocculants permet d'une part d'augmenter le taux de recyclage des eaux de procédés, et d'autre part de diminuer les volumes de boues et donc les surfaces des bassins de lagunage. En général, ces lagunes ne sont pas étanches, ce qui peut entraîner des échanges avec le milieu environnant (percolation de l'eau vers les aquifères, fuites d'eaux clarifiées dans les cours d'eau...). Une dissémination des flocculants dans les eaux souterraines et de surface est alors possible. Compte-tenu de ces éléments, la question de l'innocuité des flocculants émerge peu à peu comme une problématique environnementale. Les flocculants incriminés sont composés essentiellement de polyacrylamide, un polymère synthétisé à partir d'acrylamide et d'acide acrylique. Le produit commercial contient en quantité résiduelle de l'acrylamide substance classée comme cancérigène de niveau 2, mutagène de niveau 2 et toxique pour la reproduction de niveau 3. La problématique environnementale n'est pas liée au polyacrylamide, considéré unanimement comme non-toxique, mais à l'acrylamide et aux produits de dégradation du polyacrylamide. Bien que l'usage des flocculants soit aujourd'hui considéré comme un enjeu environnemental important par les autorités administratives en charge de la protection des espaces naturels (DREAL) et par les industriels utilisateurs de flocculants, il n'existe aucune étude scientifique complète et multidisciplinaire qui puisse leur apporter des réponses quant aux risques liés à cet usage et leur permettre de prendre éventuellement les mesures appropriées. Dans ce cadre, le projet « AquaPol » a pour objectif global d'étudier le comportement du polyacrylamide et de l'acrylamide dans les boues, les eaux naturelles et de procédés et leur impact sur l'équilibre des écosystèmes aquatiques, afin de mieux appréhender les risques pour l'environnement et la santé,

engendrés par l'utilisation de ces flocculants. L'accent sera mis sur le contexte particulier de l'industrie du granulat dont les installations sont de plus en plus utilisatrices de flocculants à base de polyacrylamide. Il s'agit d'un projet de recherche appliqué qui associe des disciplines scientifiques variées : métrologie, génie des procédés, géochimie, microbiologie, éco-toxicologie, hydrogéologie. Le coeur de ce projet est basé sur la caractérisation in situ de la dissémination de l'acrylamide, du polyacrylamide et de ses produits de dégradation en lien avec les caractéristiques physico-chimiques, microbiologiques, hydrologiques et hydrogéologiques des milieux étudiés. Autour de cette étude s'articuleront une évaluation environnementale de l'utilisation des flocculants dans l'industrie des granulats, des développements analytiques, une étude éco-toxicologique des substances cibles, une caractérisation au laboratoire des mécanismes de transfert et de dégradation, une modélisation du transfert dans le milieu naturel à partir de l'introduction de ces produits dans le procédé de floculation. L'ensemble de ces activités sera mené en maintenant un lien fort entre les travaux de laboratoire, de modélisation et les observations sur les sites choisis pour les besoins de l'étude. La finalité de l'étude vise à apporter aux utilisateurs et producteurs ainsi qu'aux pouvoirs publics les éléments scientifiques nécessaires à la mise oeuvre d'une réponse appropriée et concertée aux questions d'environnement, de santé publique et d'efficacité industrielle liées à l'emploi de flocculants à base de polyacrylamide.

Partenaires

Bureau de Recherche Géologique et Minière - BRGM - Service Environnement et Procédés Innovants - Unité Ecotechnologies (partenaire coordinateur)
CEMAGREF - Délégation groupement d'Antony - Unité de Recherche Hydrosystèmes et Bioprocédés
CNRS - Délégation Centre Poitou-Charentes (DR8) - Institut des Sciences de la Terre d'Orléans
Université de Nice-Sophia-Antipolis - EA1175 Laboratoire de Radiochimie, Sciences Analytiques et Environnement
NEXIDIA SAS
Union Nationale des Producteurs de Granulats - UNPG

Coordinateur

Anne-Gwénaëlle Guézennec
s.touze@brgm.fr

Aide de l'ANR

550 000€

Début et durée

12/1/2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-CESA-019

Label pôle