

## Présentation des projets financés au titre de l'édition 2008 du programme Contaminants Ecosystèmes Santé (CES)

ACRONYME et titre du projet	Page
<b>AgingNano&amp;troph</b> - Impact environnemental des Résidus de Dégradation des Nanomatériaux (RDNs) commercialisés : devenir, biotransformation et toxicité vis-à-vis d'organismes cibles d'un milieu aquatique.	3
<b>APTITUDE</b> - Approches pluridisciplinaires d'évaluation des performances adaptatives des bactéries du sol soumises à des stress métalliques	4
<b>ARISTOCYA</b> - Analyse de RISques TOxiques liés au développement de CYAnobactéries benthiques marines en zone tropicale	5
<b>ASEDEMAR</b> - Arsenic dans les sédiments marins : Modélisation couplée Biogéochimie - Biodisponibilité - Ecotoxicologie	6
<b>CHLORDEXCO</b> - Pollution des sols et des eaux par la chlordécone aux Antilles, conséquences sur la contamination des cultures et des organismes dulçaquicoles	7
<b>CIEL</b> - Contaminants et Interactions au sein des Ecosystèmes Lagunaires	9
<b>DIBBECO</b> - Devenir et Impacts du Bactério-insecticide Bacillus thuringiensis ser. israelensis dans les ECOSystèmes.	10
<b>Erops</b> - Effets des Radiofréquences sur des Organismes Potentiellement Sensibles	11
<b>Hemibreaks</b> - Métaux lourds et cassures de l'ADN	12
<b>Idea</b> - Isotopic Deconvolution for Environmental and Analytical Chemistry of Organometallic Pollutants	13
<b>Incaa</b> - Impact de l'exposition aux nanotubes de carbone sur la survenue et la sévérité de l'asthme allergique	14
<b>Intox</b> - Etude de l'impact sanitaire des produits de combustion du bois et de leurs produits d'oxydations dans l'atmosphère.	15
<b>Invasion</b> - Les contaminants microbiens introduits lors d'évènements pluvieux dans les rivières en milieu péri-urbain: conséquences écologiques et dangers pour la santé	16
<b>Kismet</b> - Modèles intégratifs et innovants pour criblage des perturbateurs endocriniens	17

<b>Lodora</b> - Réponses de la peau humaine aux rayonnements ionisants de faibles doses : estimation du risque et établissement des nouveaux biomarqueurs	18
<b>Marseco</b> - Flux de contaminants et fonctionnement des écosystèmes littoraux provençaux : transferts sol-eau-biocénose	19
<b>MEGATOX</b> - Caractérisation chimique et toxicité des aérosols dans les mégacités	20
<b>Multipolsite</b> - Etude in situ et à long terme du devenir et des conséquences environnementales de la multipollution d'un sol	22
<b>Need</b> - Effets neuroendocrines de perturbateurs endocriniens, xénoestrogènes et dioxines, sur les circuits centraux de contrôle de la reproduction, notamment les systèmes à GnRH	23
<b>Pericles</b> - Exposition à des mélanges de substances actives et possibles effets combinés sur des cellules humaines.	24
<b>Resacor</b> - Reconversion des Sols Agricoles Contaminés : impact des cultures à vocation énergétique sur la biodisponibilité des éléments traces et la relation avec la réponse des Organismes du sol	25
<b>Resyst</b> - REcupération d'un SYSTème fluvial pollué par les métaux (Cd, Zn) après remédiation d'un site industriel	26
<b>RISKER</b> - Recherche Intégrée des impacts Sanitaires et environnementaux de la contamination par les polluants organiques persistants aux îles KERguelen	27
<b>Saturnix</b> - Elaboration de chélatants spécifiques du cation Pb(II) utilisables contre le saturnisme : théorie, modélisation in silico, synthèse et caractérisations physicochimiques.	28

## Programme Contaminants Ecosystèmes Santé

Edition 2008

<p><b>Titre du projet</b></p>	<p><b>AgingNano&amp;troph - Impact environnemental des Résidus de Dégradation des Nanomatériaux (RDNs) commercialisés : devenir, biotransformation et toxicité vis-à-vis d'organismes cibles d'un milieu aquatique.</b></p>
<p><b>Résumé</b></p>	<p>L'avènement des nanotechnologies laisse augurer des développements technologiques, scientifiques, et commerciaux à un niveau tel que certains considèrent que nous sommes en train de vivre une véritable révolution technologique, industrielle et peut-être même sociétale. Mais suite à de nombreuses crises sanitaires, la société ne manifeste pas seulement de l'enthousiasme aux progrès promis par les nanotechnologies mais elle se pose aussi de nombreuses questions quant à l'innocuité environnementale et pour la santé humaine. Même si quelques travaux scientifiques existent la compréhension des mécanismes de dispersion dans l'environnement et de toxicité des nanomatériaux n'est que parcellaire. De plus il existe une certaine confusion entre les termes nanoparticules et nanomatériaux. Un récent article de revue (sept 2007) indique que les 428 articles recensés traitant des effets biologiques (toxicité et cytotoxicité principalement) n'expérimentent que des nanoparticules modèles dispersées. Or une grande partie des nanoparticules mises sur le marché, subissent des traitements et surtout elles sont principalement incorporées au sein de matrices.</p> <p>On peut citer les exemples des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> recouvertes d'AlOOH et de polydiméthylsiloxane pour leur utilisation dans des crèmes solaires, ou de nanoparticules de CeO<sub>2</sub> ou TiO<sub>2</sub> incorporées en surface de verres pour les rendre autonettoyants etc... Ainsi, en parallèle des travaux concernant l'impact de nanoparticules modèles dispersées, il devient urgent de s'intéresser à l'impact environnemental et sociétal de nanomatériaux ou nanocomposites déjà commercialisés pour lesquels nous ne disposons d'aucune donnée. L'objectif de notre projet AgingNano&amp;Troph est de mettre en place un groupe pluridisciplinaire (physico-chimistes, chimistes, biologistes, micro-biologistes, écotoxicologues, médecins génotoxicologues) afin de déterminer les mécanismes de dégradation de quatre catégories de nanomatériaux commercialisés (parmi les 7 existantes)<sup>1</sup> et de caractériser la nature, la structure et les propriétés physico-chimiques des Résidus formés.</p> <p>A partir de cette description, le comportement de ces résidus de dégradation sera étudié sur un ensemble de cibles biologiques (micro-organismes, algues, invertébrés, poissons, cellules humaines) via des modes d'exposition et de transfert par l'eau et la nourriture. Il s'agira à la fois de caractériser les biotransformations des Résidus de Dégradation des Nanomatériaux (RDN) (bioaccumulation, biodégradation, biopersistance), de déterminer leurs effets biologiques pour des expositions chronique de faibles doses. La toxicité et écotoxicité au niveau moléculaire, cellulaire et des individus des RDNs sera comparée aux nanoparticules modèles dispersées.</p>
<p><b>Partenaires</b></p>	<p>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE          DELEGATION REGIONALE PROENCE          CENTRE NATIONAL DU MACHINISME AGRICOLE, DU GENIE RURAL,          DES EAUX ET DES FORETS - CEMAGREF</p>

	CEA MARCOULE UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE [AIX-MARSEILLE II] CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE CENTRE-EST CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE RHONE-AUVERGNE INSTITUT NATIONAL DE L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL ET DES RISQUES COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE CENTRE D'ETUDES NUCLEAIRES DE FONTENAY AUX ROSES
<b>Coordinateur</b>	Jérôme ROSE rose@cerege.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	550 000 euros
<b>Début et durée</b>	Octobre 2008 - 36
<b>Référence</b>	ANR-08-CESA-001

## Titre du projet **APTITUDE - Approches pluridisciplinaires d'évaluation des performances adaptatives des bactéries du sol soumises à des stress métalliques**

### Résumé

Tous les métaux auxquels sont confrontées les bactéries depuis le début de la vie sur terre deviennent toxiques lorsqu'ils sont en excès ce qui a contraint les microorganismes vivant dans ces écosystèmes très contaminés à élaborer des systèmes adaptatifs appropriés. Les objectifs du projet « Aptitude » sont d'inventorier les mécanismes génétiques de la communauté bactérienne de deux sites miniers particuliers, l'un situé dans le Gard avec des déblais très contaminés en zinc et cadmium, le second en Nouvelle Calédonie où les populations bactériennes sont soumises à des teneurs élevées en nickel et une pauvreté en éléments nutritifs et de les comparer à ceux d'un site de référence non contaminé. Ces travaux seront abordés par deux approches complémentaires, celle conventionnelle basée sur l'étude de souches bactériennes déjà isolées, que ce soit des représentants du genre *Rhizobium* sur le site métropolitain où des actinobactéries en Nouvelle Calédonie.

La seconde est une approche métagénomique basée sur l'extraction de l'ADN bactérien directement de l'environnement et son clonage dans des vecteurs plasmidiques ou cosmiques se répliquant chez deux hôtes bactériens *Escherichia coli* et *Streptomyces lividans* pour accroître les potentialités d'expression de l'ADN cloné. Le criblage des gènes de résistance des inserts se fera directement par étalement des cellules transformées sur milieu en présence du toxique, procédure souple qui permettra d'analyser plusieurs échantillons de sols, prélevés soit dans le sol nu soit dans la rhizosphère des plantes métallophiles qui se développent sur ces terrains. Les gènes de résistance identifiés, qu'ils proviennent des isolats ou du métagénome seront séquencés, les données analysées par bioinformatique et les plus prometteurs en termes d'originalité seront caractérisés biochimiquement.

Le projet ne se limitera cependant pas à dresser un inventaire aussi exhaustif puisse-t-il être du fait des techniques utilisées mais abordera l'aspect mécanistique de l'adaptation. Les objectifs seront d'apporter des réponses aux hypothèses soulevées par des observations concernant un accroissement de la résistance aux antibiotiques concomitamment à la présence de bactéries résistantes aux métaux lourds et nos travaux permettront de comprendre par quels mécanismes moléculaires les résistances à ces deux toxiques peuvent être liées. Les objectifs seront aussi d'étudier l'implication des transferts horizontaux de gènes, tant pour la mise en place des déterminants génétiques de résistance que pour leur dissémination au sein de la communauté bactérienne.

Cette finalité sera abordée en recherchant les éléments génétiques mobiles se situant à proximité des gènes de résistance et en tentant de comprendre leur

implication dans le transfert horizontal des gènes qui leur sont physiquement liés. Si ce projet a d'abord une vocation fondamentale en abordant la compréhension des mécanismes adaptatifs bactériens un volet appliqué a été défini, basé sur l'exploitation des résultats de caractérisation des gènes de résistance en termes de définition de bio-indicateurs de l'état sanitaire du sol. A cette fin, une nouvelle technologie haut débit de puces à ADN spécifiquement dédiée à la détection de ces gènes sera développée, validée et exploitée avec l'ADN du metagénome sans étape préalable d'amplification PCR.

**Partenaires**

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
 DELEGATION REGIONALE RHONE-AUVERGNE  
 INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT - IRD  
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION  
 REGIONALE RHONE-AUVERGNE  
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION  
 REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR SUD

**Coordinateur**

Elisabeth NAVARRO  
 elisabeth.navarro@ec-lyon.fr

**Aide de l'ANR**

700 000 euros

**Début et durée**

Octobre 2008 - 36

**Référence**

ANR-08-CESA-002

**Titre du projet**

## ARISTOCYA - Analyse de RISques TOXiques liés au développement de CYAnobactéries benthiques marines en zone tropicale

**Résumé**

Les toxines de cyanobactéries représentent un risque pour la santé humaine et animale ce qui a conduit, depuis quelques années, l'OMS puis les autorités sanitaires de nombreux pays à définir des seuils pour la contamination des eaux en microcystines (toxines hépatiques) et à mettre en place des plans de surveillance et d'évaluation des risques liés aux proliférations de ces microorganismes. En France, plusieurs décrets ont ainsi fixé les concentrations cellulaires et les concentrations en toxines admissibles pour les eaux utilisées pour la production d'eau potable ou les activités récréatives. Si les écosystèmes continentaux sont donc désormais de mieux en mieux surveillés, il n'en est pas de même pour les eaux côtières alors que des travaux récents commencent à montrer que des cyanobactéries toxiques peuvent aussi s'y développer et poser un risque sanitaire. C'est ainsi, par exemple, qu'un lien a pu être établi dans le Pacifique entre des intoxications humaines proches de la ciguatéra et la présence de cyanobactéries marines benthiques.

L'objectif de notre projet est d'estimer, compte tenu de ces premiers travaux, si les cyanobactéries benthiques marines représentent véritablement un risque toxique pour les populations humaines de la zone Pacifique et quels sont les facteurs environnementaux associés à l'émergence de ce risque. Pour ce faire, ce projet sera organisé en trois actions de recherche qui auront globalement pour but de déterminer i) quelles sont les espèces de cyanobactéries benthiques proliférant dans ces sites et quels sont les facteurs environnementaux permettant d'expliquer ces proliférations, ii) quelles sont les toxines synthétisées par ces cyanobactéries benthiques marines et enfin iii) quelles sont les voies de contamination par ces cyanotoxines, pour l'homme.

L'ensemble de ces informations devraient nous permettre à court terme de mieux évaluer l'importance de ce phénomène dans les zones étudiées mais aussi de développer des méthodologies de dosage des toxines (notamment à partir des chairs de mollusques et crustacés) et de mettre en place des plans de surveillance,

dans le but de limiter du mieux possible, l'exposition à ces toxines des populations humaines dans ces zones. A moyen terme et dans une perspective de remédiations des milieux touchés par ces proliférations de cyanobactéries benthiques, nous espérons aussi mettre en évidence les facteurs environnementaux associés à l'apparition de ce phénomène et notamment l'impact des modifications par l'homme exercées sur ces écosystèmes côtiers.

#### Partenaires

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT - IRD  
 INSTITUT LOUIS MALARDE  
 AGENCE POUR LA RECHERCHE ET LA VALORISATION MARINES  
 (Assoc. ARVAM)  
 INSTITUT PASTEUR  
 INSTITUT PASTEUR DE NOUVELLE CALEDONIE  
 INSTITUT FRANCAIS DE RECHERCHE POUR EXPLOITATION DE LA  
 MER - CENTRE DE NANTES  
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -  
 DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR SUD  
 UNIVERSITE TOULOUSE III [PAUL SABATIER]

#### Coordinateur

Dominique LAURENT  
 dominique.laurent@ird.fr

#### Aide de l'ANR

600 000 euros

#### Début et durée

Décembre 2008 - 48

#### Référence

ANR-08-CESA-015

## Titre du projet **ASEDEMAR - Arsenic dans les sédiments marins : Modélisation couplée Biogéochimie - Biodisponibilité - Ecotoxicologie**

#### Résumé

Il est maintenant prouvé que l'arsenic, ingéré sur de longues périodes à faible dose, augmente le risque de développement de kératoses, de différents types de cancers et de désordres du système vasculaire. Récemment, une étude de l'impact potentiel sur la santé humaine de la présence d'arsenic sur le littoral Sud de Marseille a mis en évidence des concentrations élevées en arsenic dans les sédiments et un dépassement des valeurs seuils pour l'effet cancérigène de l'arsenic à travers la consommation des moules. Le cycle de l'arsenic en milieu marin est bien décrit au niveau de la colonne d'eau, du plancton et des organismes supérieurs. En revanche, très peu de données sont disponibles sur les phénomènes régissant le transfert d'arsenic du sédiment vers la colonne d'eau, et le cycle bactérien de l'arsenic dans les sédiments marins n'a pas du tout été décrit. Or, le rôle majeur de la microflore bactérienne sur la spéciation de l'arsenic (oxydation de l'As(III), réduction de l'As(V), méthylation) a été démontré dans divers autres écosystèmes. Sur les 50 millions de m<sup>3</sup> de sédiments marins dragués par an, la majorité est restituée en l'état par immersion profonde. Cependant, lorsque les concentrations en polluant contenus dans les sédiments sont trop élevées, il n'est plus possible de les relarguer en mer. En fonction des pays et de leur réglementation, les voies de gestion sont le traitement in-situ par ajout de couches de sable ou d'argile pour confiner la pollution ou le dragage et entreposage dans un site de dépôt. Les sédiments sont alors considérés comme des déchets et doivent être traités. La gestion des sédiments est problématique car à ce jour aucune voie de traitement économiquement viable ne permet une stabilisation totale et irréversible des contaminants. Pour l'arsenic, la valeur guide au-delà de laquelle l'immersion est susceptible d'être interdite est égale à 50 mg/kg de sédiment sec. Cette

concentration seuil est établie en arsenic total, alors que la toxicité et la bio-disponibilité de cet élément dépendent étroitement de sa spéciation et du contexte physico-chimique.

Le couplage des données concernant la spéciation (bio-dépendante) de l'arsenic dans le sédiment marin, son comportement physico-chimique et son éco-toxicité constituerait une avancée scientifique dans le domaine de la connaissance du cycle de cet élément toxique en milieu marin, et serait utile pour le développement d'outils destinés à la gestion des sédiments. L'objectif global du projet ASEDMAR est d'élaborer un modèle couplant biogéochimie, biodisponibilité et écotoxicité de l'arsenic dans les sédiments marins, qui permettra le développement d'outils d'évaluation du risque lié à la présence d'arsenic dans les sédiments des zones marines polluées par les activités humaines afin d'optimiser la gestion de ces sédiments. Ce modèle sera basé sur une étude scientifique complète, permettant de bien identifier les rôles respectifs des différents compartiments environnementaux (organique, inorganique, biologique). Il permettra d'évaluer par le calcul les effets d'un changement d'environnement du sédiment.

Cet objectif sera atteint à travers la réalisation des tâches suivantes: (i) la quantification des phénomènes de rétention et de mobilisation de l'arsenic par les différents compartiments biogéochimiques de sédiments marins, en tenant compte de la forme chimique sous laquelle il se trouve (qui aura une incidence directe sur sa mobilité et sa biodisponibilité) ; (ii) le couplage de ces approches biogéochimiques à des analyses écotoxicologiques afin d'établir une relation entre l'état du sédiment, sa toxicité directe et sa capacité à transférer de l'arsenic vers la colonne d'eau; (iii) une modélisation globale des interactions As-compartiment physico-chimique-compartiment biologique dans les sédiments marins, et (iv) l'extrapolation de ce modèle à l'évaluation de l'impact d'un dragage et d'un stockage à terre.

#### Partenaires

BRGM  
UNIVERSITE DE NICE - SOPHIA ANTIPOLIS  
UNIVERSITE DE NICE - SOPHIA ANTIPOLIS  
UNIVERSITE DE STRASBOURG  
ADERA

#### Coordinateur

Fabienne BATTAGLIA-BRUNET  
f.battaglia@brgm.fr

#### Aide de l'ANR

480 000 euros

#### Début et durée

Octobre 2008 - 36

#### Référence

ANR-08-CESA-003

## Titre du projet

**CHLORDEXCO - Pollution des sols et des eaux par la chlordécone aux Antilles, conséquences sur la contamination des cultures et des organismes dulçaquicoles**

### Résumé

Le projet aborde le problème des pollutions par la chlordécone (CLD), insecticide organochloré persistant, appliqué entre 1972 et 1993 sur les cultures de bananes et à l'origine d'une pollution de l'ensemble de l'écosystème (eau, sol, plantes, organismes aquatiques) aux Antilles. Les questions les plus importantes sont : (i) les productions agricoles issues de sols contaminés sont-elles elles-mêmes contaminées ? (ii) quelles sont les modifications du fonctionnement des écosystèmes dulçaquicoles induites par la pollution durable des sols ? Pour y répondre, une approche pluridisciplinaire et multiéchelle a été retenue. Elle permet d'appréhender l'ensemble des phénomènes, des conditions locales de relargage de la molécule dans la solution du sol jusqu'aux impacts des contaminations sur des

taxons représentatifs des chaînes trophiques des rivières. Quatre WP ont été identifiés. WP-SOIL : son objectif est d'élucider les processus responsables de la rétention des pesticides dans le sol.

Trois approches originales sont développées en conditions contrôlées. La première s'appuie sur la structure particulière des allophanes (fractales) pour en déduire des propriétés de porosité susceptibles d'expliquer la capacité de sols à retenir les pesticides (piégeage). La seconde s'intéresse à l'état de la liaison entre le pesticide et les matières organiques, caractérisées par RMN, associées à différentes fractions d'agrégat. La troisième explore l'incidence du type de sol et des conditions hydrodynamiques sur la mobilisation de la CLD et établit les fonctions de transferts par type de sol. Les résultats de ce WP sont essentiels pour évaluer la concentration en CLD dans la solution du sol, candidate à la contamination des eaux (WP-TRANS), des plantes (WP-PLANT) et des organismes aquatiques (WP-AQUA). WP-PLANT L'objectif est de définir, en utilisant les résultats obtenus sur la biodisponibilité et le comportement de la CLD dans les sols tropicaux (WP-SOIL), les voies d'absorption, de transfert et de stockage de la CLD dans les organes et tissus de trois familles ou groupes de familles botaniques modèles, pré-identifiées comme sensibles. En conditions semi-contrôlées, sur différents sols, le rôle et le fonctionnement des différents organes pour le transfert et le stockage de la CLD dans les compartiments et tissus végétaux sera étudié. Une seconde tâche visera à tracer la distribution de la CLD marquée au C14, dans les organes de différentes plantes modèles, choisies pour leur cycle court de développement et leur potentialité de prélèvement de polluants organiques. WP-AQUA L'objectif est tout d'abord de caractériser le lien existant entre l'exposition à la CLD et la contamination des organismes aquatiques. WP-AQUA contribuera également à l'étude des impacts environnementaux, notamment aux Antilles, en recherchant des biomarqueurs des impacts considérés. Biomarqueurs spécifiques de la CLD à partir d'études en conditions contrôlées; biomarqueurs en relation avec la croissance et le développement des populations notamment ceux de perturbation endocrinienne chez un crustacé peu étudié, le macrobrachium sp., indicateur original de perturbation de la croissance chez un poisson en bout de chaîne alimentaire basé sur l'étude des otolithes. En conclusion, ces travaux permettront d'élaborer des outils d'aide à la décision pour orienter le choix d'une culture selon le type de sol et son niveau de contamination, d'anticiper les risques de contamination des organismes aquatiques et de statuer sur le risque d'altération de composantes clés des écosystèmes dulçaquicoles et, au-delà, de leur fonctionnement face à la pollution durable par la CLD.

#### Partenaires

CENTRE DE COOPERATION INTERNATIONALE EN RECHERCHE AGRONOMIQUE POUR LE DEVELOPPEMENT - CIRAD -  
INRA ANTILLES GUYANE  
UNIVERSITE DES ANTILLES-GUYANE  
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT - IRD  
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE -CENTRE DE RECHERCHE DE TOULOUSE  
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE RENNES

#### Coordinateur

Philippe CATTAN  
philippe.cattan@cirad.fr

#### Aide de l'ANR

800 000 euros

#### Début et durée

Octobre 2008 - 40

#### Référence

ANR-08-CESA-004

## Titre du projet

**CIEL - Contaminants et Interactions au sein des Ecosystèmes Lagunaires****Résumé**

Les lagunes constituent des « réceptacles finaux » d'émissions polluantes d'origine agricole, industrielle et urbaine. A cette multi-contamination chimique, s'ajoute des stress d'ordre biotique tels que les parasites dont les cycles biologiques sont favorisés par le confinement. Ces milieux, tout d'abord désignés comme des « nourriceries », sont maintenant compris comme des « pièges de qualité sanitaire médiocre ». Le Projet CIEL a pour objectif principal la caractérisation de la vulnérabilité des poissons (l'anguille) soumis à une multi-contamination et à des parasitoses au sein de ces écosystèmes aquatiques perturbés. Notre projet comprend deux approches complémentaires : l'une in situ (milieu lagunaire), et l'autre en conditions expérimentales. En milieu naturel, nous caractériserons et analyserons les conditions physico-chimiques de l'écosystème, nous quantifierons le degré de contamination chimique dans les différents compartiments du milieu (l'eau, les sédiments et le compartiment biologique), et établirons la capacité qu'à le modèle biologique à mettre en place des réponses physiologiques adaptées. Nous déterminerons la pression exercée par les macro parasites et établirons la capacité qu'à le modèle biologique à mettre en place des réponses physiologiques adaptées. Les recherches concerneront les effets observables au niveau de la physiologie des individus à différents niveaux d'intégration (individuel, organique et tissulaire, cellulaire, moléculaire) et avec différentes approches complémentaires (histocytologie, mesures d'activités enzymatiques, étude de l'expression différentielle de gènes d'intérêt). Nous chercherons en particulier l'existence d'éventuelles perturbations de la physiologie de l'anguille, à travers l'étude des pathologies hépatiques et branchiales, et l'analyse des capacités des anguilles à lutter contre le stress oxydant, à mettre en œuvre des processus de détoxification, à osmoréguler ou encore à mettre en jeu une immunité non spécifique.

En conditions expérimentales, nous établirons la dynamique de la contamination chimique (CuSO<sub>4</sub>) et la réponse physiologique des anguilles confrontés au contaminant chimique et/ou à un parasite (*Anguillicola crassus*) à l'aide de mêmes biomarqueurs. Une analyse novatrice de l'impact hépatique du cuivre et/ou du parasite sur l'expression de gènes impliqués dans les processus apoptiques confortera l'approche physiologique. Par ailleurs, nous chercherons à évaluer les effets potentiels du cuivre sur la réussite d'infestation et sur le développement du parasite, et à tester la capacité de bioaccumulation du nématode, ce qui permettra d'aborder de façon originale la circulation et le transfert de ce polluant entre les différents compartiments biologiques

L'ensemble des deux approches nous permettra d'estimer l'état de stress en rapport avec l'état sanitaire des individus, mais aussi d'inférer les risques sanitaires encourus consommateur par analyse de la contamination musculaire du poisson.

**Partenaires**

UNIVERSITE DE REIMS  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE LANGUEDOC-ROUSSILLON  
UNIVERSITE PARIS VI [PIERRE ET MARIE CURIE]  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE LANGUEDOC-ROUSSILLON  
UNIVERSITE DE PERPIGNAN  
UNIVERSITE DE MONTPELLIER II [SCIENCES TECHNIQUES DU LANGUEDOC]

**Coordinateur**

Sylvie BIAGIANTI-RISBOURG  
sylvie.biagianti@univ-reims.fr

**Aide de l'ANR**

650 000 euros

**Début et durée**

Octobre 2008 - 36

**Référence**

ANR-08-CESA-005

**Titre du projet**

**DIBBECO - Devenir et Impacts du Bactério-insecticide Bacillus thuringiensis ser. israelensis dans les ECosystèmes.**

**Résumé**

Dans le contexte d'un changement de la stratégie de lutte contre les moustiques, avec la récente adoption du seul bactério-insecticide Bacillus thuringiensis var. israelensis (Bti), l'enjeu du projet est de développer des outils efficaces, sensibles, et faciles à mettre en œuvre, pour détecter la présence de ce bio-insecticide dans les écosystèmes et mesurer son impact sur les populations cibles (moustiques) et non-cibles.

Ces outils innovants permettront de déployer à terme un dispositif sentinelle vis à vis de l'impact de ce biocide et de l'évolution de la résistance des moustiques sur l'ensemble des milieux concernés par les activités de démoustication afin de prédire les effets et risques possibles liés à son utilisation massive.

Les objectifs de ce projet sont:

1 / de développer des outils microbiologiques, moléculaires et immunologiques performants permettant la détection et le suivi de la présence du Bti dans l'environnement, notamment dans les gîtes à moustiques.

2/ d'étudier la résistance au Bti chez les moustiques du genre Aedes et notamment de déterminer combien de gènes confèrent la résistance, quelle est leur fonction, et quelle est la fréquence des allèles de résistance dans les populations naturelles. Ceci permettra de mettre au point des outils moléculaires diagnostiques de détection de la résistance des moustiques à ce biocide utilisables par les gestionnaires (agences de démoustication).

Face à l'utilisation unique et massive de l'insecticide Bti dans les zones humides, une meilleure connaissance du devenir du Bti dans l'environnement, et des gènes responsables de la résistance au Bti chez les moustiques est essentielle et ouvre des perspectives nouvelles tant dans le domaine fondamental (interactions entre gènes et environnement) qu'appliqué (outils moléculaires diagnostics de détection des toxines de Bti et de la résistance).

**Partenaires**

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -  
DELEGATION REGIONALE RHONE-ALPES SECTEUR ALPES  
ENTENTE INTERDEPARTEMENTALE POUR LA DEMOUSTICATION

**Coordinateur**

Laurence DESPRES  
laurence.despres@ujf-grenoble.fr

**Aide de l'ANR**

300 000 euros

**Début et durée**

Octobre 2008 - 36

**Référence**

ANR-08-CESA-006

## Titre du projet

**erops - Effets des Radiofréquences sur des Organismes Potentiellement Sensibles****Résumé**

La nouvelle génération étant la première à être exposée au cours de la grossesse et dès la prime enfance aux champs électromagnétiques émis par de nombreuses sources RF, il apparaît légitime de se poser la question de la sensibilité des organismes jeunes (en développement) et plus globalement des organismes potentiellement fragiles à ce type d'exposition environnementale. Les données scientifiques concernant les effets des expositions précoces et répétées aux RF des nouveaux signaux de communication sans fil, en particulier sur les organismes potentiellement fragiles restent encore limitées. Certaines études suggèrent que la modulation du signal et le mélange de signaux modulés pourraient jouer un rôle dans l'existence d'effets après l'exposition in vitro à différents signaux RF. Par ailleurs, des études récentes suggèrent des altérations du sperme chez l'homme laissant penser à des effets délétères sur la fertilité.

Il est donc important d'apporter des données complémentaires avec cette étude qui cherchera à apporter des indications, d'une part sur les effets d'une exposition à un signal WiFi sur le développement (tératologie et effets toxiques en post-natal) et la fertilité chez l'animal, et d'autre part sur les effets d'une exposition à des signaux modulés à 1800 MHz sur des cellules normales ou fragilisées par des déficiences génomiques.

Pour mener ce projet, nous disposons, au laboratoire, nous disposons de systèmes d'exposition aux RF pour des études in vivo et in vitro. Une chambre réverbérante permet l'exposition in vivo, en configuration corps-entier à un signal WiFi à 2450 MHz, de rongeurs libres de leurs mouvements. In vitro, nous disposons de guides d'ondes permettant l'exposition de cellules à différentes modulations à 1800 MHz. Chez l'animal et chez la cellule, des marqueurs de stress seront recherchés. Le suivi toxicologique des rats sera réalisé à l'âge de 2 jours, un, deux et mois, sur le sérum et/ou le cerveau. Les cellules seront exposées jusqu'à 48 heures en continu.

Cette étude permettra de déceler si les RF de type WiFi sont tératogènes, capables d'altérer le développement et la fertilité chez le rongeur. Elle permettra de déterminer si le patrimoine génétique est un facteur déterminant dans l'observation d'effets biologiques après des expositions à différents signaux RF continus ou modulés, et si la modulation du signal ou un cocktail de signaux est capable d'induire des effets cellulaires toxiques. Globalement, cette étude apportera des éléments de réponse scientifique à la question de la sensibilité des organismes potentiellement fragiles aux RF des communications sans fil.

Ces données contribueront à la mise à jour de la base de donnée de l'OMS sur les effets biologiques et sanitaires des champs électromagnétiques ainsi qu'à l'évaluation du risque sanitaire associé. Ce projet s'inscrit dans les recommandations de l'OMS invitant à étudier les effets d'une exposition prénatale aux RF, notamment sur des processus génotoxiques.

**Partenaires  
Coordinateur**

ECOLE PRATIQUE DES HAUTES ETUDES  
Isabelle LAGROYE  
isabelle.lagroye@ims-bordeaux.fr

**Aide de l'ANR  
Début et durée**

150 000 euros  
Décembre 2008 - 36

**Référence**

ANR-08-CESA-007

## Titre du projet

**hemibreaks - Métaux lourds et cassures de l'ADN****Résumé**

Aujourd'hui, les métaux lourds représente un véritable problème de santé publique à travers deux aspects : 1) la toxicité qu'ils peuvent engendrer chez l'homme et dans les écosystèmes; 2) le risk de cancer que leur utilisation ou leur exposition peuvent causer. En dépit d'un nombre considérable de données accumulées, les bases moléculaires et cellulaires de la toxicité et/ou de la cancérogénèse associées aux métaux lourds restent à déterminer. Paradoxalement, alors qu'il existe une évidence croissante que les cassures double-brin de l'ADN (DSBs) non réparées sont responsables de l'effet toxique et que les DSBs mal réparées sont associées au cancer, le stress causé par les métaux lourds a été considéré depuis longtemps comme pas assez énergétique pour produire des DSBs. Ainsi, très peu de publications traitent des DSBs causées par les métaux lourds alors que la grande majorité s'attardent sur le stress oxydatif.

Récemment, nous avons mis en évidence que le plomb et le cadmium produisent indirectement des DSBs sévères survenant quelques heures après la contamination et inhibant les voies de réparation majoritaire de la suture non-homologue (NHEJ). De plus, le plomb et le cadmium activent une voie de réparation alternative au NHEJ, dépendante de MRE11, que nous avons également en évidence et qui peut expliquer l'instabilité génomique. Notre hypothèse de travail est que l'exposition à des stress peu énergétiques comme les métaux lourds pourrait favoriser la production de nombreux dommages de bases ou de cassures simple-brin (SSBs), dont l'accumulation et la réparation fautive pourraient être responsable de l'apparition de DSBs tardives appelées HEMI-DSBs. Des processus fautifs de l'excision-resynthèse, une instabilité ionique constitutive et/ou des réactions de Fenton pourraient contribuer à la formation de ces HEMI-DSBs. De plus, leur reconnaissance, leur réparation pourraient également être inhibées par la présence de métaux lourds sur l'ADN ou sur des protéines d'intérêt.

Ainsi, dans le cadre de ce projet de 4 ans, nous proposons d'effectuer des expériences systématiques sur une large gamme de métaux lourds pour vérifier la production des HEMI-DSBs en considérant toute la chaîne des événements de la biochimie à la cytogénétique sur des cellules humaines et des organismes représentatifs par leurs fonctions d'écosystèmes comme les survie de soeurs ou le développement embryonnaire. Nous proposons de répondre à 6 questions :

Task 1 – Quels sont les métaux qui produisent des HEMI-DSBs?

Task 2 – Avec quelle cinétique de pénétrabilité dans les cellules humaines?

Task 3 – Quelles sont les origines biochimiques des HEMI-DSBs?

Task 4 – Quelles voies de réparation de l'ADN sont inhibées par les HEMI-DSBs?

Task 5 – Quelles sont les conséquences cytogénétiques des HEMI-DSBs?

Task 6 – Quel est leur impact sur les écosystèmes?

Ce projet met en oeuvre 5 partenaires de 3 instituts nationaux de recherche (INSERM, CEA and IRSN) : the team 6 of U836 Inserm (Grenoble), the LRad - CEA (Saclay), the U612 Inserm Unit – Institut Curie (Orsay), the LRO - CEA (Fontenay) and the (LRE - IRSN (Cadarache).

**Partenaires**

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
ADR DE LYON - ADR 5

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE CENTRE D'ETUDES  
NUCLEAIRES SACLAY

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
ADR PARIS XI - ADR 15

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE CENTRE D'ETUDES  
NUCLEAIRES DE FONTENAY AUX ROSES

INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETE NUCLEAIRE - IRSN

**Coordinateur**

Nicolas FORAY  
foray@esrf.fr

**Aide de l'ANR**

300 000 euros

**Début et durée**

Novembre 2008 - 24

**Référence**

ANR-08-CESA-019

## Titre du projet

**idea - Isotopic Deconvolution for  
Environmental and Analytical Chemistry  
of Organometallic Pollutants****Résumé**

Most organometallic compounds are considerably more toxic than the inorganic element and thus speciation analysis of these elements present an increasing interest in environmental issues. For example, Tributyltin (TBT) is widespread in marine environment causing extensive damage to marine organisms. Environmental transformations of inorganic mercury (IHg) could lead to monomethylmercury (MMHg) which is then accumulated in biological tissues, in which up to 80% of the mercury is present as MMHg. Moreover the biogeochemical cycle of these organometallic contaminants still remains to be explored. Many biological and physico-chemical processes control the environmental fate of such metallic compounds either directly or indirectly. In terms of risk assessments or environmental monitoring, reference methods for the determination of these target compounds in environmental matrices are needed as well as experimental methodologies to study their environmental reactivity and specific associated metabolisms.

The purpose of this project is to provide both new and routine methodologies using the potential of multiple isotopic tracers spiking methods for two main purposes: first to correct for the transformations reactions that the analyte species may undergo during the chemical analysis and second, to study the extent or rate of transformation and transfer processes of elemental species in natural ecosystems or organisms. The project is based on the power of isotopic labelled species to mimic the behaviour of ambient species either during an analytical procedure or during an environmental or metabolic process. Depending on the number of studied species and their possible transformation pathways, the number of isotopically enriched species should be adapted leading to more or less sophisticated mathematical calculations. One goal of this study will be to provide calculations methods based on the deconvolution of isotope pattern and to provide an evaluation of the reliability and guidelines for these methodologies.

The novelty of this project is to propose for the first time a global development of complementary analytical and experimental methodologies based on the use of multi-isotopic labelling species to study the fate of toxic organometallic compounds. We propose to develop both mathematical calculations, analytical and experimental methodologies as well as a complete evaluation of the quality of the results. National and international reference laboratories (AFSSA, LNE, NIST) are involved in the project giving their experience in the quality insurance and insuring the optimisation and the validation of analytical methodologies according the national and international directives (AFNOR, ISO, CE, IUPAC,...). State of the art techniques will be used combining the capabilities of the different separation techniques (GC, LC, GE) with the power of atomic and molecular mass spectrometry detection techniques (ICPMS, ESI-MS-MS, MALDI-MS) in order to fully describe the chemical and biochemical form of the studied organometallic species.

Concerning the reactivity of such compounds, only few applications of multiple spike methodologies have been reported to unravel the fate of mercury and butyltin compounds especially to evaluate metabolisms in biological systems. This is certainly due to the complexity of the required analytical techniques but also to the lack of interdisciplinary connections between analytical chemists and biologists. The originality of the proposed work is a true interdisciplinary challenge which is based on the collaboration between analytical chemists, geo-chemists and biological scientists. At least, with regards to the available analytical and experimental methodologies, the application of enriched stable isotopes as tracers for organometallic compounds appear a rapidly growing research field with promising results in terms of accuracy and reliability. This work wants to address an ambitious and important contribution providing state of the art analytical methodologies, invaluable knowledge about environmental and metabolic mechanisms and factors controlling these mechanisms together with a special attention to the quality assurance of the developed methodologies.

<b>Partenaires</b>	UNIVERSITE DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA) LABORATOIRE NATIONAL D'ESSAIS
<b>Coordinateur</b>	Mathilde MONPERRUS mathilde.monperrus@univ-pau.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	350 000 euros
<b>Début et durée</b>	Octobre 2008 - 36
<b>Référence</b>	ANR-08-CESA-013

## Titre du projet

## Incaa - Impact de l'exposition aux nanotubes de carbone sur la survenue et la sévérité de l'asthme allergique

<b>Résumé</b>	<p>Les nanotechnologies font appel à la fabrication et l'utilisation industrielles de nanoparticules manufacturées ayant des propriétés uniques, qui les destinent à des applications nombreuses. Ainsi, on recense déjà plus de 200 produits de grande consommation incorporant des nanoparticules manufacturées et de nouveaux usages sont envisagés, qui laissent craindre, dans les années à venir, une exposition professionnelle et environnementale accrue aux nanoparticules. D'un point de vue toxicologique, les nanoparticules manufacturées ne sont pas sans rappeler les particules ultrafines qui composent la pollution atmosphérique urbaine et dont la toxicité respiratoire a été largement décrite. Aussi, le développement rapide des nanotechnologies suscite des inquiétudes en termes de santé respiratoire. Ceci concerne notamment les nanotubes de carbone (CNT), déjà largement utilisés dans la fabrication de produits de grande consommation. Ainsi, au cours des dernières années, des études in vivo et in vitro ont suggéré une toxicité directe des CNT sur l'appareil respiratoire. Se pose également la question de l'impact des CNT sur la santé respiratoire de populations plus vulnérables, telles les populations d'atopiques et/ou d'asthmatiques.</p> <p>En effet, il est aujourd'hui clairement établi que la pollution atmosphérique particulaire est susceptible d'aggraver l'intensité de l'inflammation allergique, mais également de faciliter le développement d'allergies. Aussi, nous proposons d'évaluer l'impact de l'exposition aux CNT sur la survenue et la sévérité de l'asthme allergique. Ce travail sera mené sur des nanotubes de carbone à parois multiples (MWCNT) et comprendra deux approches. Dans un modèle de sensibilisation et provocation respiratoires aux extraits d'allergènes d'acariens chez la souris, nous caractériserons l'impact des MWCNT sur la survenue de la sensibilisation à l'allergène et l'intensité de l'inflammation asthmatique, et nous étudierons certains déterminants ou mécanismes qui pourraient être impliqués dans ces effets. Cette approche a pour objectif d'apporter un ensemble de données qui, pour des raisons éthiques évidentes, ne peuvent être obtenues chez l'homme.</p> <p>Afin d'évaluer l'impact des CNT sur la réponse allergique chez l'homme, nous étudierons, dans une deuxième approche, l'impact des MWCNT sur la production de médiateurs par les cellules mononuclées sanguines de patients asthmatiques allergiques aux acariens, ainsi que de sujets sains.</p>
<b>Partenaires</b>	UNIVERSITE DE STRASBOURG UNIVERSITE DE STRASBOURG CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHE EN BIOLOGIE ET EN MEDECINE - CERBM
<b>Coordinateur</b>	Françoise PONS pons@pharma.u-strasbg.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	250 000 euros
<b>Début et durée</b>	Octobre 2008 - 42
<b>Référence</b>	ANR-08-CESA-017

## Titre du projet

**intox - Etude de l'impact sanitaire des produits de combustion du bois et de leurs produits d'oxydations dans l'atmosphère.****Résumé**

Des études épidémiologiques récentes (Rapport CAFE, 2005) ont mis en évidence le rôle majeur joué par les particules d'aérosols sur la santé publique. En Europe, elles pourraient être la cause d'un nombre significatif de décès prématurés par an. L'état actuel des connaissances montre que leur toxicité est liée à une combinaison de leur taille (qui gouverne leur capacité à être inhalée) et de leur composition chimique, dont dépend leur réactivité. Ces deux paramètres sont étroitement liés à l'origine et à "l'histoire" des particules, qui, une fois émises, réagissent avec des molécules organiques ou des oxydants présents dans le milieu environnant. La combustion du bois, et plus généralement la combustion de biomasse, constitue une des sources majeures d'émission de particules. Ces combustions sont de très grosses sources d'aérosols fins (diamètre <2.5µm) susceptible d'être inhalé. Elles peuvent parfois contribuer à plus de 70% de la masse de la fraction organique de l'aérosol et à plus de 50% de la masse des PM2.5 en milieu urbain.

Malgré ces émissions importantes, l'impact sanitaire des particules issues des feux de bois est très mal documenté. Dans le contexte actuel de renchérissement des énergies fossiles et de réduction des émissions de gaz à effet de serre, des programmes de développement du bois-énergie sont mis en place. Un recours massif à cette énergie renouvelable, induira une hausse significative des concentrations d'aérosols organiques dans les atmosphères urbaines et intérieures des habitations. Avant de recommander l'installation de chaudières à bois et de cheminées, il est souhaitable de conduire des études pour évaluer le risque sanitaire induit par ce type d'énergie. La présente étude s'inscrit dans cet objectif. Elle sera réalisée grâce à un dispositif expérimental original spécifiquement développé au Laboratoire, permettant d'exposer les modèles animaux et cellulaires à des aérosols parfaitement calibrés et de composition connue.

Ces aérosols modèles seront constitués des principaux composés organiques émis par les feux de bois ou par leurs produits de dégradation atmosphérique. A l'aide de ce dispositif, des tests de cytotoxicité seront réalisés dans des conditions contrôlées de laboratoire où l'exposition de modèles biologiques à de faibles concentrations d'aérosol reproduira de façon réaliste les expositions atmosphériques. Les objectifs du programme INTOX sont donc :

- 1/ le développement d'un dispositif de génération de particules simulant l'aérosol de combustions du bois pour l'exposition in vivo et in vitro. L'aérosol produit sera parfaitement contrôlé en taille, concentration et composition afin d'assurer la reproductibilité des expériences de cytotoxicité.
- 2/ l'étude de la réactivité des principaux composés organiques émis par les combustions de bois en présence de molécules biologiques et dans l'air. En effet, l'atmosphère est un milieu très réactif qui conduit à des oxydations rapides des polluants primaires. Une évaluation de l'impact sanitaire des feux de bois passe donc par l'étude de la toxicité des émissions primaires mais aussi par l'évaluation de la toxicité des produits secondaires.
- 3/ l'étude de la cytotoxicité des particules modèles et de leurs produits d'oxydation atmosphérique (considérés en mélange). S'agissant d'une toxicité induite par inhalation, les organes cibles seront les poumons mais aussi le sang en tant que vecteur vers d'autres organes, et le foie, dont la fonction est de dégrader les composés toxiques. En outre, la recherche de marqueurs sanguins chez le rat permettra de faciliter le transfert des résultats de ce travail vers l'homme. L'identification d'anomalies sanguines induite par la fumée de feux de bois pourrait de ce fait être recherchée chez l'homme afin de déceler une éventuelle intoxication à partir d'une simple prise de sang.

**Partenaires**

UNIVERSITE AIX-MARSEILLE I [DE PROVENCE]  
UNIVERSITE AIX-MARSEILLE I [DE PROVENCE]

	UNIVERSITE DE MONTPELLIER I
<b>Coordinateur</b>	Henri WORTHAM henri.wortham@univ-provence.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	300 000 euros
<b>Début et durée</b>	Octobre 2008 - 36
<b>Référence</b>	ANR-08-CESA-021

<b>Titre du projet</b>	<b>invasion - Les contaminants microbiens introduits lors d'évènements pluvieux dans les rivières en milieu péri-urbain: conséquences écologiques et dangers pour la santé</b>
------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Résumé</b>	<p>Au niveau international, des méthodes d'évaluation du bon état écologique des masses d'eau fortement affectées par l'urbanisation sont à proposer, et doivent inclure des indications de leur qualité microbiologique (e. g. DCEE 2000, et Clean Water Act USA dont la notion de Total Maximum Daily loads (TMDL)). Au niveau français, ces masses d'eau incluent les cours d'eau des environnements péri-urbains et urbains qui sont affectés par des activités humaines en forte croissance, générant un déclassement de leur qualité écologique. Les rejets urbains par temps de pluie (RUTP) déversés dans les cours d'eau en milieu péri-urbain représentent une des principales sources de contaminants microbiens et chimiques. Ces RUTP véhiculent des contaminants provenant des eaux de ruissellement de la chaussée, et d'eaux usées rejetées par les déversoirs d'orage (DO) ou station d'épuration. A l'échelle de gestion de la collectivité locale, les leviers de préservation ou encore de réhabilitation de ces cours d'eau sont mal connus mais pourraient impliquer une meilleure gestion des RUTP. Une réponse adaptée, outre la possibilité d'éliminer ces sources de pollution, pourrait, en partie, consister en une identification des facteurs de la résilience physique et biotique de ces écosystèmes et de les préserver ou stimuler, pour prévenir une détérioration du milieu par les contaminants véhiculés par les RUTP. Cette étape implique, cependant, une meilleure connaissance des contaminants introduits dans les cours d'eau par ces RUTP ainsi qu'une meilleure connaissance de leur devenir et de leurs effets sur la composante principale de l'épuration des cours d'eau, c'est-à-dire le compartiment microbien. Les RUTP introduisent des quantités élevées de micro-organismes dans les cours d'eau pouvant être de l'ordre, par exemple, du million d'<i>Escherichia coli</i> par 100 ml d'eau pour un déversoir. Le coeur du projet présenté est donc dédié à cette problématique du cycle, du transfert et de l'évolution des contaminants microbiens déversés par les RUTP, depuis les eaux de surface d'une rivière vers les sédiments benthiques et hyporhéiques. Les principaux objectifs sont: (i) d'étudier, dans un contexte péri-urbain, la complexité, en termes de diversité, des contaminants bactériens déversés dans une rivière par des RUTP, (ii) d'identifier et dénombrer les principaux agents pathogènes bactériens de l'Homme présents dans ces RUTP, et (iii) d'étudier le cycle et les transferts de ces agents pathogènes depuis les eaux de surface vers les sédiments de cette rivière. Simultanément, des analyses des contaminants chimiques et d'éco-toxicité seront effectuées. Ces analyses permettront d'étudier les corrélations entre la répartition des contaminants microbiens et chimiques, et les relations avec l'éco-toxicité des échantillons. Ce projet implique également une analyse de la géo-morphologie du tronçon de rivière retenu pour cette étude, et des gradients hydrauliques. Ces données permettront l'identification des paramètres affectant la répartition et les transferts des agents pathogènes depuis les eaux de surface vers les sédiments. L'impact des contaminants microbiens et chimiques sur la richesse spécifique du compartiment bactérien de la zone hyporhéique et ses potentialités métaboliques sera évalué. La dangerosité des espèces pathogènes isolées de la rivière sera étudiée. Les résultats de ce projet auront de nombreuses retombées. Ils donneront un niveau de</p>
---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

résolution de la diversité microbienne des RUTP, de la zone hyporhéique, et du sédiment benthique d'une rivière, jamais atteint à ce jour. Ils seront une référence nationale en termes d'évaluation des dangers liés aux pratiques de déversement, dans les rivières, de contaminants microbiens par l'intermédiaire des RUTP tant au niveau sanitaire qu'écologique. Ils pourraient donner naissance à des méthodologies d'évaluation du bon état écologique d'un cours d'eau.

**Partenaires**

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -  
DELEGATION REGIONALE RHONE-AUVERGNE  
CEMAGREF GROUPEMENT DE LYON  
UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I  
ELYCOOP  
ECOLE NATIONALE DES TRAVAUX PUBLICS DE L'ETAT

**Coordinateur**

Benoit COURNOYER  
cournoye@biomserv.univ-lyon1.fr

**Aide de l'ANR**

600 000 euros

**Début et durée**

Décembre 2008 - 48

**Référence**

ANR-08-CESA-022

**Titre du projet**

## Kismet - Modèles intégratifs et innovants pour criblage des perturbateurs endocriniens

**Résumé**

KISMET développera et appliquera des modèles in vitro (cultures cellulaires) et in vivo (embryons de poissons et d'amphibiens transgéniques) afin d'évaluer la capacité qu'ont certains composés chimiques d'interagir avec les récepteurs nucléaires (NRs). De nouvelles lignées cellulaires rapportrices et de petits organismes modèles (SMO) offrent des alternatives aux méthodes classiques car elles se situent à l'interface in vitro /in vivo. Les données obtenues à partir de ces modèles sentinelles cellulaires et animaux seront confrontées à des données métaboliques obtenues sur ces mêmes modèles.

Choix de modèles et méthodes. De nouvelles lignées cellulaires rapportrices et de petits organismes modèles (SMO) sont particulièrement adaptés à des méthodes de criblage à haut débit et remplacent des méthodes animales car les études sont faites aux stades avant prise de nourriture. L'implication d'un partenaire chimiste pouvant synthétiser et analyser les métabolites des produits testés, permettra une meilleure connaissance des mécanismes en jeu et des tissus cibles, augmentant ainsi notre connaissance sur les effets adverses sur la santé.

A travers ces nouvelles méthodologies nous pouvons analyser l'activité des perturbateurs endocriniens sur des échantillons environnementaux, industriels, des médicaments ainsi que de la nourriture. Nous pouvons ainsi identifier des contaminants et des facteurs environnementaux présentant un danger pour la santé publique. Les modèles peuvent être aussi être employés pour tester des hypothèses fonctionnelles soulevées par des criblages in silico.

Ce projet met l'accent sur les récepteurs nucléaires bien que les méthodes développées soient versatiles et adaptables à d'autres voies de signalisation. En effet, la signalisation par les récepteurs nucléaires est au cœur de la perturbation endocrinienne et de la toxicologie reproductive citées dans REACH.

Choix de molécules, deux catégories de molécules sont étudiées.

Composés modèles: Ici nous étudierons quelques molécules pour lesquelles des données actuelles suggèrent une activité de perturbation endocrinienne sur un récepteur donné. De plus on obtiendrait des informations critiques sur les métabolites et/ ou leurs effets potentiels sur d'autres voies endocriniennes. Ainsi leur étude dans KISMET produira d'abord plus de connaissances sur les métabolites et l'étendue de leurs effets et deuxièmement permettra de conforter la méthodologie.

Composés émergents: Ici nous avons choisi quatre types de molécules représentatifs des groupes de produits pour lesquels des données suggèrent une action perturbatrice potentielle. Ici KISMET augmenterait nos connaissances sur l'action de ces molécules.

Un certain nombre de facteurs garantit la faisabilité de ce projet, notamment le fait que les quatre partenaires avec des expertises complémentaires (métabolisme, biologie cellulaire, endocrinologie, biologie du développement et physiologie) ont déjà eu une collaboration fructueuse. En outre, le projet permettra de consolider les liens actuellement mis en place avec l'EPA mais pour lequel aucun financement n'est disponible. Ainsi, cet appel est très opportun car il permet à la France de placer ses chercheurs sur la scène internationale dans un domaine en développement rapide qui exige une mise en place de tests alternatifs robustes.

## Partenaires

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR EST  
 INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
 ADR LANGUEDOC-ROUSSILLON - ADR 8  
 INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE CENTRE DE RECHERCHE DE TOULOUSE  
 ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE LYON

## Coordinateur

Barbara DEMENEIX  
 demeneix@mnhn.fr

## Aide de l'ANR Début et durée

550 000 euros  
 Octobre 2008 - 36

## Référence

ANR-08-CESA-008

## Titre du projet

**Iodora - Réponses de la peau humaine aux rayonnements ionisants de faibles doses : estimation du risque et établissement des nouveaux biomarqueurs**

## Résumé

Les effets de faibles doses de rayonnements ionisants sont très mal connus et leur impact sur la santé publique est un objet de débats. Dans ce projet, nous proposons de caractériser la réponse de la peau humaine aux faibles doses de rayonnements ionisants afin d'estimer les risques, en terme de cancer et survie, et d'établir de nouveaux bio-marqueurs d'exposition.

Dans un premier axe de recherche, nous étudierons la toxicité à court et à long terme des rayonnements ionisants à de faibles doses (1-10cGy) sur des cellules de la peau humaine (kératinocytes et fibroblastes) et sur différents modèles de peau reconstruite (peaux jeune, mature et endothélialisée...). La toxicité immédiate sera évaluée par un test de viabilité classique (test MTT et activité du LDH). La toxicité à long terme sera établie par des courbes de survie clonale, mesure de la sécrétion du facteur pro-inflammatoire (IL-1alpha) et par les changements morphologiques de la peau. Ensuite, le métabolisme antioxydant sera caractérisé dans les cellules et les tissus avant et après irradiation, par l'étude de la production des espèces réactives de l'oxygène et de l'activité des enzymes antioxydants. Dans un second axe de recherche, nous évaluerons la fréquence des mutations et le risque cancérigène après une exposition aux rayonnements ionisants de faibles doses. Pour ce faire, nous allons analyser en détails l'altération du système de dommage/réparation de l'ADN dans les extraits cellulaires et tissulaires. Cette analyse se fera par l'utilisation d'une biopuce « réparation » développée et brevetée au LAN, par la technique comet et enfin par l'étude de la cinétique de disparition des foci d'histone H2AX phosphorylé. La mesure de la fréquence des mutations après irradiation pourra se faire par l'analyse des mutants du gène de

l'hypoxanthine phosphoribosyltransférase (HPRT) après incubation des cellules dans un milieu sélectif. Nous testerons l'hypothèse qu'à très faible dose les détecteurs des dommages de l'ADN (ATM, ATR) n'activeraient pas les systèmes de réparation et par conséquent les cellules somatiques accumuleraient plusieurs mutations géniques conduisant ainsi à une cancérisation. Dans un troisième axe de recherche appliqué au développement de nouveaux bio-marqueurs d'exposition, nous analyserons la réponse transcriptomique et miRNAomique après une exposition unique ou répétée à des faibles doses. L'utilisation des nouveaux programmes d'analyse des données transcriptomique (EASE, Ingenuity Pathway Analysis) permettra d'identifier des nouvelles voies métaboliques impliquées dans la réponse spécifique aux irradiations ionisantes de faibles doses. Ces voies métaboliques pourraient nous aider à découvrir des bio-marqueurs d'exposition. Ce projet de recherche devrait apporter des nouveaux éléments sur l'estimation du risque du aux rayonnements ionisants de faibles doses. Ces résultats pourraient être exploités par des agences gouvernementales responsables de la sûreté nucléaire pour mieux adapter la politique de la radioprotection. Enfin, ce projet de recherche s'inscrit parfaitement dans la thématique de l'axe 3 de l'appel d'offre "Contaminants, Ecosystèmes, Santé" proposé par l'ANR.

**Partenaires**

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE  
UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I  
HOSPICES CIVILS DE LYON  
COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE

**Coordinateur**

Walid RACIDI  
walid.rachidi@cea.fr

**Aide de l'ANR**

400 000 euros

**Début et durée**

Décembre 2008 - 36

**Référence**

ANR-08-CESA-024

**Titre du projet**

## **marseco - Flux de contaminants et fonctionnement des écosystèmes littoraux provençaux : transferts sol-eau-biocénose**

**Résumé**

Dans le contexte de l'exceptionnelle richesse floristique du littoral méditerranéen, les problèmes d'urbanisation et de pollution pèsent lourdement sur l'environnement. En effet, le littoral méditerranéen, «hotspot» de biodiversité, est également un «hotspot» de croissance démographique humaine et constitue ainsi un des exemples phares pour le suivi du devenir des espaces sensibles. Dans l'état actuel des choses, le littoral méditerranéen est bien ancré dans une situation paradoxale : les formations végétales littorales péri-urbaines, remarquables et originales, présentent un taux élevé d'endémisme et/ou de rareté, et pourtant les habitats et les espèces qui leurs sont inféodés sont soumis à des perturbations environnementales et anthropiques croissantes. Une illustration flagrante de ce paradoxe est la présence de nombreuses espèces patrimoniales rares et menacées sur des sites présentant un fort taux de pollution, comme c'est le cas pour la rade sud-est de Marseille. Aux portes du massif des Calanques, la végétation se trouve prise en étau entre les pollutions de l'ancien site industriel de l'Escalette et celles de l'émissaire de Cortiou dont les contaminants organiques et inorganiques se retrouvent associés aux embruns. Une présence non négligeable d'éléments traces métalliques a été détectée dans les sédiments marins situés en bordure du site. Une étude des risques sanitaires réalisée par l'INVS (2004-2005) a montré que le fait de résider dans cette zone pouvait entraîner un risque pour la population. De plus, malgré une politique européenne contraignante en matière d'environnement, les effluents urbains de Marseille sont évacués au cœur du massif des Calanques, après un simple traitement physico-chimique basé sur une séparation physique des composantes liquides et solides des effluents et l'ajout de floculants chimiques. Ce

procédé est efficace pour abattre la charge volumique en particules, mais il ne permet pas d'éliminer la charge organique dissoute et biodégradable. Ceci entraîne ainsi un accroissement des sols pollués et des embruns chargés en hydrocarbures et tensio-actifs le long des côtes et des îles et aggrave considérablement les impacts de ces embruns sur les formations végétales. Malgré les améliorations apportées récemment par le dernier étage de biofiltration de la station d'épuration GEODE, il subsiste 15% des agents tensio-actifs rejetés à la mer qui agissent à la fois sur le milieu marin et le milieu littoral par le biais des embruns.

Face à la complexité de cette situation (sites post-industriels dans une zone de forte biodiversité, zone habitée et affluence touristique saisonnière, embruns marins pollués) ce projet se propose d'étudier dans sa globalité la pollution des divers compartiments (sol, eau et biocénose), les flux des contaminants (éléments traces métalliques et polluants organiques) et la compréhension des relations entre organismes de la biocénose (notamment l'écologie microbienne et la phytocénose) dans une vision intégrative. Les résultats de ces travaux devront déboucher sur la compréhension du fonctionnement de ces écosystèmes et ouvrir vers des voies de conservation des espèces rares et de réhabilitation du site et de sites similaires multipollués. In fine, l'objectif de ce projet sera, à la lumière des connaissances acquises sur les diverses pollutions du site, leur compartimentation dans l'écosystème et les transferts de pollution, d'évaluer le risque pour la santé humaine sur le site.

## Partenaires

UNIVERSITE AIX-MARSEILLE III  
 UNIVERSITE AIX-MARSEILLE III  
 UNIVERSITE DU SUD TOULON VAR  
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -  
 DELEGATION REGIONALE PROVENCE  
 UNIVERSITE AIX-MARSEILLE III  
 UNIVERSITE AIX-MARSEILLE I [DE PROVENCE]  
 UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE [AIX-MARSEILLE II]  
 UNIVERSITE DU SUD TOULON VAR

## Coordinateur

Isabelle LAFFONT-SCHWOB  
 schwob@univ-provence.fr

## Aide de l'ANR

750 000 euros

## Début et durée

Novembre 2008 - 48

## Référence

ANR-08-CESA-018

## Titre du projet **MEGATOX - Caractérisation chimique et toxicité des aérosols dans les mégacités**

### Résumé

L'exposition à la pollution particulaire (et plus particulièrement aux fractions submicroniques et nanométriques) est reconnue pour avoir des impacts néfastes sur le système cardio-respiratoire humain. Les mécanismes biologiques sous-jacents et leurs déterminants chimiques restent pour autant relativement peu compris.

Ce projet ANR propose une étude pluridisciplinaire dont l'objectif va consister en la caractérisation chimique et toxicologique de la pollution particulaire dans 3 zones urbaines à pollutions très contrastées (en Europe, Asie, et Afrique). Des études de répartition des aérosols par classe de taille et par types de sources seront menées dans ces villes. Ce travail de caractérisation chimique exhaustive des aérosols sera relié à leurs effets à court et long terme sur des cellules respiratoires humaines (épithéliales bronchiques et endothéliales) in vitro.

Cette étude de l'impact sanitaire des aérosols de pollution va nécessiter la mise en place d'une stratégie expérimentale innovante couplant à la fois des études chimiques et biologiques menées sur des particules atmosphériques. Elle va comprendre des campagnes expérimentales d'échantillonnage et d'analyses à

Paris et région Ile de France, Chongqing (Chine), et Ouagadougou (Burkina Faso). Le choix de ces villes réside dans la diversité des sources de pollution et des niveaux de polluants rencontrés, l'objectif étant de caractériser ces sources et d'identifier celles qui ont la toxicité la plus importante.

La déconvolution des sources de polluants particulaires sera abordé dans ce projet à travers le développement de nouveaux outils analytiques (développements instrumentaux) permettant de rendre compte de la très grande réactivité des nanoparticules atmosphériques et de leurs rapides transformations (vieillesse photochimique). Cette étude va également nécessiter une caractérisation physico-chimique exhaustive des aérosols par classe de taille et notamment l'analyse d'un large spectre d'espèces chimiques étudiées pour leur toxicité ou utilisées comme traceurs de sources. Des exercices de fermeture chimique du bilan de masse viendront compléter cette caractérisation exhaustive par classe de taille (fractions ultrafine, fine, et grossière). Ce travail sera relié aux effets induits dans des cellules épithéliales bronchiques humaines et des cellules endothéliales tels que le stress oxydant, la réponse pro-inflammatoire, la génotoxicité et l'apoptose, qui sont les réponses graduelles liées à l'exposition aux particules. Des cultures primaires d'épithélium bronchique différencié seront utilisées pour évaluer l'impact d'expositions répétées aux particules sur la différenciation et le devenir des particules. L'originalité de ce projet va ainsi résider dans la caractérisation chimique exhaustive des particules ambiantes et dans l'utilisation d'outils permettant l'identification des sources les plus biologiquement actives.

Les campagnes expérimentales envisagées ici seront réalisées conjointement avec des programmes en cours (AFSSET et EU-FP7 sur Paris, collab. franco-chinoise sur Chongqing, CNRS-MOUSSON pour Ouagadougou) et bénéficieront (sans surcoût notable) des études menées sur les aérosols dans ces divers programmes. Le présent consortium regroupe plusieurs partenaires ayant déjà réalisés des études conjointes de caractérisation des aérosols et de leurs impacts sanitaires (programmes PRIMEQUAL-SANTE et AFSSET). Ces études ont permis de rendre compte de l'importance des nanoparticules organiques sur la réponse inflammatoire. Elles ont également pour objectif l'étude des impacts biologiques des pesticides par classe de taille à partir d'échantillons atmosphériques représentatifs (aérosols urbains, péri-urbains et ruraux).

#### Partenaires

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -  
DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR SUD  
UNIVERSITE DE PARIS VII [DENIS DIDEROT]  
ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE ET LE DEVELOPPEMENT DES  
METHODES ET PROCESSUS INDUSTRIELS (ARMINES)  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -  
DELEGATION REGIONALE ALSACE  
DEPARTEMENT PARIS  
INSTITUT PASTEUR DE LILLE  
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
- ADR DE BORDEAUX - ADR 9

#### Coordinateur

Jean SCIARE  
jean.sciare@lsce.ipsl.fr

#### Aide de l'ANR

400 000 euros

#### Début et durée

Décembre 2008 - 36

#### Référence

ANR-08-CESA-009

## Titre du projet **Multipolsite - Etude in situ et à long terme du devenir et des conséquences environnementales de la multipollution d'un sol**

### Résumé

Les activités agricoles, urbaines ou industrielles, sont à l'origine de contaminations des sols, qui représentent un risque de toxicité et de transfert à l'homme. La contamination des sols est très souvent multiple, liée à des mélanges de contaminants organiques et métalliques. Or, la problématique des multipollutions a été encore peu étudiée, et il est actuellement difficile d'évaluer l'évolution in situ de ces multipollutions et leurs interactions et les conséquences pour l'environnement et pour l'homme.

Pour aborder cette problématique complexe des multipollutions dans les sols, une approche multidisciplinaire associant la géochimie, la microbiologie, la toxicologie et la science du sol est proposée.

Le projet a pour objectif d'étudier à long terme et in situ le devenir de multipollutions organiques et métalliques dans un contexte d'atténuation naturelle et de phytoremédiation, avec une approche multidisciplinaire et intégrée prenant en compte: l'analyse des polluants dans les sols, les solutions, les végétaux, la biodisponibilité et la toxicité des polluants, la colonisation végétale spontanée et la croissance des plantes introduites, la faune du sol et la diversité microbienne fonctionnelle, c'est-à-dire celle impliquée dans la biodégradation des polluants organiques, dans la tolérance aux éléments en traces métalliques et dans leur mobilité –biodisponibilité, et conduisant à des données pour une modélisation de l'écodynamique de ces polluants. Ce projet s'appuie sur la plate-forme expérimentale du GISFI (GIS sur les Friches Industrielles) à Homécourt (54), avec un dispositif de 24 parcelles expérimentales (2x3x0,4m, l x L x H) mis en place en 2005 et des lysimètres de grande taille (1m<sup>2</sup> de section x 2m de haut).

Les travaux seront réalisés avec le sol d'une ancienne cokerie contaminé en hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et en métaux (Zn, Cd, As). Les parcelles étudiées sont non plantées, plantées ou recolonisées par la végétation spontanée. Enfin, certaines parcelles plantées sont réalisées avec la même terre après traitement par désorption thermique. Par rapport aux travaux engagés depuis 2005 avec le soutien du programme ECCO, qui doivent être poursuivis à plus long terme, le présent projet propose (i) d'aborder des aspects complémentaires par la prise en compte de la faune du sol (indicateurs biologiques), (ii) de poursuivre le développement d'outils et de techniques innovantes (expression de gènes de dégradation, métaprotéomique, analyse des interactions entre polluants).

### Partenaires

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE CENTRE-EST  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE CENTRE-EST  
INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE CENTRE-EST  
UNIVERSITE DE STRASBOURG

### Coordinateur

Corinne LEYVAL  
corinne.leyval@limos.uhp-nancy.fr

### Aide de l'ANR

550 000 euros

### Début et durée

Octobre 2008 - 48

### Référence

ANR-08-CESA-010

## Titre du projet

## Need - Effets neuroendocrines de perturbateurs endocriniens, xénoestrogènes et dioxines, sur les circuits centraux de contrôle de la reproduction, notamment les systèmes à GnRH

## Résumé

L'objectif de NEED est d'étudier les mécanismes d'action moléculaires, cellulaires et tissulaires sous-tendant les effets de perturbateurs endocriniens reconnus sur les circuits endocrines de contrôle de la fonction de reproduction de Vertébrés aquatiques (poisson) et terrestres (mammifères). NEED cible plus particulièrement deux familles de perturbateurs endocriniens, les xéno-œstrogènes et les substances à activité dioxine, très bien connues pour leur impact délétère sur la santé reproductrice. Les raisons motivant NEED sont que la grande majorité des études portant sur les effets de ces substances sur la fonction de reproduction se concentrent sur la sphère génitale (gonades et glandes associées). Il en résulte un manque significatif de données sur les effets plus que probables des perturbateurs endocriniens au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire. En conséquence, il existe un besoin urgent de combler ce vide dans nos connaissances et d'établir des modèles *in vivo* et *in vitro* permettant d'aborder cette problématique préoccupante. En effet, beaucoup des effets négatifs connus des perturbateurs endocriniens sur la puberté ou la fécondité peuvent être expliqués, au moins en partie, par des interférences avec les circuits neuroendocriniens de contrôle de la reproduction, et notamment avec le développement adéquat et le fonctionnement approprié des neurones à gonadotropin-releasing hormone (GnRH), sans lesquels il n'y a pas de reproduction possible. De plus, en raison du manque de données, la conception des stratégies actuelles d'évaluation des risques ne prend pas en compte ces effets au niveau neuroendocrinien. La batterie de tests actuellement disponibles pour évaluer les effets potentiels des perturbateurs ne prend pas non plus en compte la diversité des contextes cellulaires susceptibles d'être affectés par les perturbateurs, notamment au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire.

Ce consortium rassemble un ensemble significatif d'expertises conceptuelles et méthodologiques et possède un grand nombre de modèles animaux, de systèmes *in vitro* et de lignées cellulaires pour apporter des données décisives sur ces questions éminemment complexes. Par une approche pluridisciplinaire incluant des écotoxicologistes, des biologistes moléculaires et cellulaires, des physiologistes et des biomathématiciens, NEED abordera cette complexité aux niveaux moléculaire, cellulaire, tissulaire et organismal dans le but d'aboutir à une vision intégrative et comparative pouvant déboucher sur des modélisations. NEED s'intéressera tout particulièrement au problème des mélanges, des expositions longues à des doses faibles et aux effets transgénérationnels.

Parmi les résultats escomptés figurent, d'une part, une augmentation significative de nos connaissances sur les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens et, d'autre part, des résultats très concrets : NEED entend en effet développer des tests *in vivo* et *in vitro* permettant un criblage rapide et performant de perturbateurs endocriniens potentiels, prenant en compte l'importance du contexte cellulaire sur les effets potentiels de ces substances.

## Partenaires

UNIVERSITE DE RENNES I  
 INSTITUT NATIONAL DE L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL ET DES RISQUES  
 UNIVERSITE DE PARIS VII [DENIS DIDEROT]  
 INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE TOURS

## Coordinateur

Olivier KAH  
 olivier.kah@univ-rennes1.fr

## Aide de l'ANR

650 000 euros

## Début et durée

Octobre 2008 - 36

## Référence

ANR-08-CESA-011

## Titre du projet

**Pericles - Exposition à des mélanges de substances actives et possibles effets combinés sur des cellules humaines.****Résumé**

Chaque aliment est susceptible de contenir différents résidus de pesticides, ainsi chaque jour, de nombreuses substances sont potentiellement ingérées via l'alimentation. Les consommateurs sont donc exposés à des mélanges de pesticides, pour lesquels les effets combinés sur la santé sont inconnus. Selon les procédures actuelles, les substances actives sont évaluées individuellement sans prendre en compte leurs effets combinés potentiels. Les normes sanitaires sont alors établies pour chaque substance. Cette approche au cas par cas se justifie par l'idée que la multiplicité des combinaisons et des modes d'actions possibles de ces substances rend inattendue la survenue d'effets combinés. Cependant, il existe très peu de données expérimentales permettant d'étayer cette hypothèse. Se posent alors deux questions : 1. comment estimer l'exposition combinée des consommateurs à différents pesticides ?

2. comment évaluer leurs possibles effets combinés ?

L'objectif de ce projet est de tester les effets des principaux mélanges des pesticides présents simultanément dans le régime alimentaire des français. Premièrement, les composants des mélanges de pesticides seront définis en étudiant l'exposition combinée chronique et aiguë. Pour ce faire, les données individuelles de consommation alimentaire ainsi que les données de contamination des aliments disponibles à l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Aliments (AFSSA) seront utilisées. Les méthodes de calculs d'exposition employées dans le cas univarié (un seul contaminant) seront adaptées afin de pouvoir travailler avec des données multivariées (plusieurs couples denrées/pesticides), corrélées (dépendance entre la contamination d'une denrée par différents pesticides) et de grandes dimensions (300 substances potentiellement présentes dans plus 150 denrées, 2 millions de résultats analytiques). Ensuite, afin de classer et sélectionner les mélanges de pesticides présents dans l'alimentation, un modèle bayésien hiérarchique non paramétrique sera développé. A partir de ces groupes ainsi définis, les experts de la Direction du Végétal et de l'Environnement de l'AFSSA, sélectionneront les mélanges pertinents c'est-à-dire ceux composés de pesticides ayant les mêmes effets biologiques et/ou les mêmes organes cibles. La seconde question relève de la caractérisation des effets combinés. Il est proposé en première approche une étude cellulaire in vitro permettant de tester rapidement les différentes combinaisons de pesticides. Les tests seront réalisés sur deux modèles de cellules humaines : les entérocytes qui sont les cellules exposées en premier et aux plus fortes doses, les hépatocytes qui sont les principales cibles des xénobiotiques. Les expériences in vitro seront effectuées pour chacun des composants du mélange séparément puis en les combinant. Elles seront d'abord effectuées à des doses élevées puis à des doses plus faibles, équivalentes à celles auxquelles sont exposés les consommateurs.

Des marqueurs de toxicité générale, tels que la cytotoxicité, nécrose vs apoptose, stress oxydant seront caractérisés. Des tests spécifiques (activation du PXR et régulation des gènes cibles du PXR pour les effets de perturbation endocrinienne, effets clastogéniques et aneugéniques, présence de la forme phosphorylée de l'histone H2AX dans le génome dans le cas de dommages sur l'ADN) seront aussi utilisés en fonction de la nature des effets attendus. Les effets des mélanges de xénobiotiques (antagonistes, multiplicatifs, additifs, indépendants) seront décrits, quantifiés et comparés aux effets observés pour chaque substance. Ainsi, l'objectif de ce projet est de fournir des développements méthodologiques préliminaires pour l'évaluation de l'exposition alimentaire, les statistiques et la toxicologie afin de mieux intégrer les effets et les expositions combinés dans l'évaluation des risques liés à la présence de plusieurs substances chimiques dans l'alimentation.

**Partenaires**

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA)  
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE CENTRE

	DE RECHERCHE DE SOPHIA-ANTIPOLIS AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA)
<b>Coordinateur</b>	Jean-Charles LEBLANC jc.leblanc@afssa.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	350 000 euros
<b>Début et durée</b>	Novembre 2008 - 36
<b>Référence</b>	ANR-08-CESA-016

## **Titre du projet**    **resacor - Reconversion des Sols Agricoles Contaminés : impact des cultures à vocation énergétique sur la biodisponibilité des éléments traces et la relation avec la réponse des Organismes du sol**

### **Résumé**

Les sols agricoles contaminés représentent des surfaces encore potentiellement cultivables à des fins non-alimentaires, à condition de ne pas favoriser des transferts accrus de micropolluants dans les différents compartiments des écosystèmes pour lesquels le sol joue un rôle d'interface. L'impact des pratiques culturales sur les propriétés des sols a déjà été étudié, mais le cas des sols contaminés est encore mal connu, en particulier sur les conséquences pour la dynamique et l'écotoxicité des micropolluants. Prévoir cet impact nécessite de mener des recherches intégrées et pluridisciplinaires, afin de prendre en compte les mécanismes et processus biotiques et abiotiques majeurs qui gèrent l'écodynamique et la biodisponibilité des micropolluants dans les sols.

Pour avancer dans ces connaissances, nous proposons de développer des travaux visant à mieux connaître la réponse des agrosystèmes contaminés à des changements de mode d'occupation des sols, en termes de dynamique des polluants et d'écotoxicité. Le cadre choisi ici est la mise en place de nouvelles cultures sur des surfaces agricoles contaminées par des éléments en trace. Parce que ce sont des cultures non-alimentaires, les plantes à vocation énergétique représentent une alternative potentiellement gagnant-gagnant de mise en valeur de ces surfaces agricoles, à condition qu'elles ne soient pas impactantes pour l'environnement. Il s'agira alors dans ce contexte de sol contaminé de qualifier et quantifier les changements de propriétés chimiques, physiques et biologiques du sol au cours du temps en réponse aux nouveaux modes de gestion, et de modéliser les évolutions pour évaluer le risque écotoxicologique associé à ces changements. Ce projet vise en particulier à répondre aux questions concernant le rôle du compartiment organique des sols, les effets de la présence des éléments en trace sur la structure et les fonctions des organismes du sol et leurs évolutions, et la relation avec la biodisponibilité des micropolluants.

### **Partenaires**

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE VERSAILLES GRIGNON  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE ILE-DE-FRANCE SECTEUR PARIS B  
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE VERSAILLES GRIGNON  
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE DIJON  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE RHONE-AUVERGNE

	UNIVERSITE DE ROUEN [HAUTE-NORMANDIE] INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE LILLE
<b>Coordinateur</b>	Isabelle LAMY lamy@versailles.inra.fr
<b>Aide de l'ANR</b>	600 000 euros
<b>Début et durée</b>	Décembre 2008 - 48
<b>Référence</b>	ANR-08-CESA-012

**Titre du projet****Resyst - REcupération d'un SYSTème  
fluvial pollué par les métaux (Cd, Zn)  
après remédiation d'un site industriel****Résumé**

Le système fluvio-estuarien de la Gironde est soumis depuis plus d'un siècle à une pollution poly-métallique d'origine industrielle s'étendant depuis le Lot jusqu'à la Gironde. Cette pollution a conduit à l'interdiction de toute production ou ramassage de bivalves sauvages dans l'estuaire. Malgré une diminution significative de l'activité polluante de l'usine responsable, les concentrations en Cd restent élevées dans les organismes aquatiques de la zone amont du Lot où se situe l'usine. Des études antérieures, menées dans le cadre du programme Ecodyn, avaient en effet permis de préciser les mécanismes de contamination de cet hydrosystème par les métaux (Cd, Zn), et de nombreux maillons biologiques avaient révélé une toxicité liée à ces deux métaux. Depuis 2007, une importante phase de remédiation de la pollution métallique de l'hydrosystème a été entreprise par l'aménagement sur le site industriel de structures destinées à réduire les risques de contamination par lessivage et infiltration des déchets pollués vers le cours d'eau.

Dans ce contexte, et en référence à l'état initial de contamination déterminé par nos études antérieures, nous proposons d'étudier par le couplage de différentes voies d'approche (géochimique, écologique, écotoxicologique, génétique...), l'impact de la mise en place de cette remédiation sur la diminution des apports métalliques, sur la modification de leur spéciation chimique en solution dans les eaux de surface, et sur leurs conséquences en termes d'impacts toxiques sur différents organismes aquatiques déjà étudiés précédemment (biofilms diatomiques, mollusques bivalves, amphibiens, poissons, crustacés), occupant des positions clés dans le réseau trophique. Des approches résolument pluridisciplinaires menées in situ, en laboratoire de terrain et strictement en laboratoire seront développées, afin de caractériser la capacité de récupération/résilience de l'écosystème aquatique, au cours de cette phase de remédiation, en relation avec l'amélioration de l'état chimique de l'hydrosystème. Elles auront également pour but de préciser la cinétique d'un retour probable au bon état écologique préconisé dans la DCE. Dans cette optique, trois types d'approches complémentaires seront développées: (i) des études menées directement in situ par l'exposition d'espèces représentatives des écosystèmes aquatiques français et soumises aux conditions naturelles de contamination le long du gradient de pollution, qui serviront de système de biosurveillance de l'état de contamination du milieu et de bioindicateurs de toxicité (croissance sur supports artificiels de biofilms/diatomées périphtiques, « caging » de bivalves filtreurs, gastéropodes et crustacés) ; (ii) des études menées en laboratoire de terrain, où les organismes seront soumis aux eaux polluées ou non de différents sites prélevés autour de l'usine, dont les conditions abiotiques seront contrôlées, et qui seront répétées au cours du temps de façon à étudier la diminution éventuelle des impacts toxiques observés précédemment (amphibiens, poissons) ; (iii) des études de décontamination menées en laboratoire ou sur le terrain après exposition des organismes in situ ou de façon expérimentale contrôlée à partir de Cd et de Zn apportés seuls ou en mélange, de manière à caractériser les cinétiques de récupération des organismes (biofilms diatomiques, bivalves,

amphibiens, poissons). En outre, la perception d'un éventuel retour à un bon état écologique par un diagnostic scientifique sera complétée par une démarche sociologique visant à prendre en compte les nécessités et les forts impacts socio-économiques ressentis à l'échelle locale et interrégionale. Elle permettra de préciser et d'évaluer les relations existant entre l'implication économique et la traduction politique des indicateurs scientifiques en un dispositif de surveillance environnementale concernant l'ensemble des acteurs dans ce contexte de remédiation industrielle.

## Partenaires

UNIVERSITE BORDEAUX I  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE MIDI-PYRENEES  
CENTRE D'EXPERIMENTATION DU MACHINISME AGRICOLE, DU GENIE RURAL, DES EAUX ET DES FORETS (CEMAGREF CESTAS)  
CEMAGREF GROUPEMENT DE LYON  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DELEGATION REGIONALE MIDI-PYRENEES  
CENTRE NATIONAL DU MACHINISME AGRICOLE, DU GENIE RURAL, DES EAUX ET FORETS CEMAGREF - CENTRE DE MONTPELLIER

## Coordinateur

Agnès FEURTET-MAZEL  
a.feurtet-Mazel@epoc.u-bordeaux1.fr

## Aide de l'ANR

500 000 euros

## Début et durée

Décembre 2008 - 36

## Référence

ANR-08-CESA-014

## Titre du projet

# RISKER - Recherche Intégrée des impacts Sanitaires et environnementaux de la contamination par les polluants organiques persistants aux îles KERguelen

## Résumé

Des spécialistes de disciplines environnementales complémentaires s'associent pour un programme de recherche dans un site doté d'atouts notables.

Une contamination significative des populations de truites communes (*Salmo trutta*) par les PCB vivant dans les écosystèmes aquatiques de l'Archipel des Kerguelen (T.A.A.F.) a récemment été mise en évidence. L'isolement géographique, l'absence d'impact anthropique local, la relative simplicité des systèmes hydrologiques et des communautés aquatiques de ces îles subantarctiques permet de fédérer une approche pluridisciplinaire. Le but de cette collaboration est de contribuer à la compréhension des mécanismes de contamination des écosystèmes aquatiques par les polluants organiques persistants (notamment les PCB et des polluants émergents) et de mieux cerner les risques écotoxicologiques susceptibles d'y être associés.

Dans ce contexte environnemental original, les problématiques envisagées concernent: les modalités d'accumulation des PCB et des PBDE dans les populations de truites communes (*Salmo trutta*) prenant en compte les voies abiotique (neige ou pluie- ruissellement - sédiment) et biotique (matière organique sédimentaire- invertébrés- poissons)

l'évaluation du risque écotoxicologique réel lié à l'exposition des poissons à ces contaminants

l'estimation du risque sanitaire pour la population humaine locale

En pratique, les plans d'échantillonnage seront programmés afin d'analyser les causes de cette contamination en considérant notamment le transfert des polluants du sédiment aux guildes trophiques, par une comparaison inter-sites entre différents bassins versants; et en prenant en compte les caractéristiques bio-écologiques des truites (âge, sexe, statut migrateur, ascendance maternelle, cycle

sexuel). Les conséquences de cette contamination seront évalués sur l'état des individus et des populations de truites par un bilan écologique et physio-toxicologique. Le risque vis-à-vis de la population locale consommatrice de ces poissons sera également abordé. Un effort particulier sera apporté pour l'analyse des réponses fonctionnelles aux échelles moléculaire et cellulaire et pour les réponses intégratrices structurales, qui, à terme, devrait conduire à la validation d'indicateurs de perturbation chronique.

Les objectifs seront (i) de confirmer la présence de polluants ubiquistes en zone subantarctique, d'évaluer l'ampleur de la contamination et d'analyser l'impact chez des populations de poissons dans ce site indemne de toute activité humaine et (ii) de tester et proposer des outils écotoxicologiques et des concepts qui permettent de maîtriser la toxicologie des PCB et des PBDE in situ sur des communautés aquatiques peu diversifiées et de les intégrer à terme dans des modèles prédictifs.

## Partenaires

UNIVERSITE DE PARIS XI [PARIS- SUD]  
 UNIVERSITE DE REIMS  
 INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE - CENTRE DE RECHERCHE DE BORDEAUX  
 CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - DELEGATION REGIONALE BRETAGNE ET PAYS- DE-LA-LOIRE  
 UNIVERSITE PARIS VI [PIERRE ET MARIE CURIE]  
 UNIVERSITE DU HAVRE  
 INSTITUT NATIONAL DE L'ENVIRONNEMENT INDUSTRIEL ET DES RISQUES  
 UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

## Coordinateur

Hélène ROCHE  
 helene.roche@u-psud.fr

## Aide de l'ANR

300 000 euros

## Début et durée

Décembre 2008 - 48

## Référence

ANR-08-CESA-023

## Titre du projet

**saturnix - Elaboration de chélatants spécifiques du cation Pb(II) utilisables contre le saturnisme : théorie, modélisation in silico, synthèse et caractérisations physicochimiques.**

## Résumé

Les intoxications au plomb - saturnisme - chroniques ou aiguës sont en nette diminution dans les pays occidentaux mais ce problème de santé publique continue à se poser du fait de la présence de peintures anciennes (céruses) dans les habitats non rénovés. Le saturnisme, en particulier le saturnisme infantile, garde donc son actualité et ce d'autant plus que l'essence plombée continue à être utilisée dans certains pays émergents où les industries minières ou métallurgiques ne sont de plus pas toujours soumises aux règles strictes sur les rejets de métaux lourds dans l'environnement. La situation est particulièrement préoccupante en Asie.

Le traitement des intoxications saturnines est délicat. La technique de chélation utilisée consiste en l'administration d'agents complexants chargés de capter le plomb dans l'organisme afin qu'il puisse en être excrété. Cependant, il n'existe pas aujourd'hui de chélatants spécifiques du plomb : les molécules utilisées ne présentent pas de coordination sélective et extraient également d'autres cations métalliques, nécessaires, eux, au métabolisme (fer, zinc, calcium).

L'objectif de ce projet est de proposer in fine des chélatants plus spécifiques. La recherche raisonnée de ces entités doit évidemment reposer sur la connaissance

fine de la chimie de coordination du cation  $Pb^{2+}$ . La bibliographie relative à la physicochimie moléculaire du plomb, et plus encore à celle du saturnisme, est maigre : les connaissances expérimentales sont éparées, même le nombre d'hydratation du plomb(II) est incertain. Un premier pas dans l'étude théorique systématique des propriétés de coordination de ce cation a été franchi récemment. Il a été montré comment la substitution par  $Pb^{2+}$  d'un cation natif de métalloprotéines (en l'occurrence  $Zn^{2+}$  ou  $Ca^{2+}$ ) perturbe la structure du site actif en le distordant, voire en décoordonnant un ligand. Dans le cas de sites à  $Zn^{2+}$ , la sphère de coordination du cation natif tétracoordiné, initialement holodirigée, devient tricoordinée et hémidirigée de manière à permettre l'émergence ou la directionnalisation de la paire libre  $6s^2$  du cation  $Pb^{2+}$ . Cette constatation théorique fournit peut-être une clé dans la recherche d'un chélatant spécifique de  $Pb^{2+}$ . En effet, les autres cations métalliques dont la complexation doit être évitée ( $Zn^{2+}$  et  $Ca^{2+}$  en particulier) ne présentent pas cette propriété de directionnalisation de leur couche électronique externe. Fortes de cette nouvelle connaissance, se sont alliées quatre équipes expertes : chimie théorique & modélisation moléculaire, synthèse organique & chimie de coordination. Le projet proposé repose donc sur une recherche de chélatants guidée par les approches multiéchelles de la chimie quantique ou de la modélisation moléculaire. Deux familles de composés seront étudiées : d'une part des calix[6]arènes chapeautés par des ligands hexadentes et d'autre part des ligands polycycliques tridentes accessibles par synthèses hyperbares. Ces deux familles présentent des sites modulables favorisant la directionnalisation de la paire libre  $6s^2$ .

Dans ces deux cas, la chimie théorique et la mécanique moléculaire pourront fournir d'intéressantes prévisions quant aux propriétés chélatantes de ces espèces et aux modifications à y apporter pour renforcer telle ou telle propriété (longueurs de chaînes, choix des hétéroatomes, rôle des substituants). Les propriétés spectroscopiques de tels systèmes seront également modélisées.

Même si les résultats escomptés concernent des chélatants spécifiques de  $Pb^{2+}$ , rien n'empêchera de tester la sélectivité vis-à-vis d'autres métaux toxiques ( $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ). De façon tout aussi fondamentale, l'étude devrait également donner lieu à des développements méthodologiques (traitement des métaux par la mécanique moléculaire), à de nouvelles voies de synthèse reposant par exemple sur la chimie hyperbare, ou encore au développement de d'approches permettant de fonctionnaliser des calixarènes.

**Partenaires**

UNIVERSITE PARIS 6 [PIERRE ET MARIE CURIE]  
UNIVERSITE PARIS 5 [RENE DESCARTES]  
UNIVERSITE DE ROUEN [HAUTE-NORMANDIE]  
UNIVERSITE PARIS 5 [RENE DESCARTES]

**Coordinateur**

Olivier PARISEL  
parisel@lct.jussieu.fr

**Aide de l'ANR**

200 000 euros

**Début et durée**

Octobre 2008 - 24

**Référence**

ANR-08-CESA-020