

Contexte

Les groupes de travail des Alliances AllEnvi, Aviesan et Athéna ont rendu récemment un rapport « Initiative Française pour la Recherche en Environnement- Santé » (IFRES ; <http://www.allenvi.fr/actualites/2013/rapport-ifresadresse>).

Ce rapport a souligné les besoins de connaissances et propose une stratégie de recherche et un plan d'actions pour répondre aux enjeux scientifiques et sociétaux dans le champ Environnement-Santé, qui recouvre les disciplines de la toxicologie et l'écotoxicologie et qui vise à améliorer la pertinence de l'évaluation des risques toxiques pour l'homme et les écosystèmes.

Parmi les actions envisagées qui doivent être soutenues par les acteurs (alliances, universités, instituts, agences ...), la structuration des communautés de chercheurs et la mise en place de réseaux sont identifiées comme des facteurs indispensables pour répondre aux enjeux d'une évaluation systémique des risques chimiques pour les écosystèmes et des populations humaines, d'une interdisciplinarité incontournable dans ce domaine, et d'une ambition de recherche internationale. Aujourd'hui le réseau ANTIOPES (Toxicologie et Ecotoxicologie prédictive) est identifié par l'IFRES comme un acteur à soutenir pour atteindre ces objectifs.

La construction des appels d'offres de l'ANR ou bien européens, autour de Défis sociétaux au sein desquels nos disciplines sont peu identifiées, renforce encore la nécessité d'une réflexion et d'une organisation de la recherche en écotoxicologie et toxicologie humaine, au sein d'un réseau multidisciplinaire de recherche.

ANTIOPES s'inscrit dans un contexte général défini par différents programmes européens (REACH,...) et nationaux (PNSE,...).

Bilan ANTIOPES 1.0

Depuis sa création en 2006 le réseau ANTIOPES a permis à la communauté des toxicologues et écotoxicologues de se retrouver que ce soit dans le cadre d'assemblées générales ou de colloques, notamment à Avignon en 2012. En 2009, le Ministère de l'écologie a établi une ligne budgétaire sur le programme 189 pour soutenir l'action « Pôle National Applicatif en Toxicologie et Ecotoxicologie » telle que définie par le Comité Opérationnel « Recherche ». Le réseau ANTIOPES a été sollicité par l'INERIS ? comme lieu de programmation scientifique en cohérence avec le développement du Pôle Applicatif en Toxicologie et Ecotoxicologie et donc avec les équipes compétentes au-delà d'ANTIOPES. Neuf projets ont ainsi été financés.

Un recensement des plates-formes techniques en lien avec les objectifs d'ANTIOPES a été lancé par l'établissement d'un questionnaire adapté des documents du GIS IBISA. Les réponses ont été parfois difficiles à obtenir mais une première base de données a été construite. Ce travail s'est prolongé par une campagne de visites sur le terrain, menée par une équipe de 3 personnes mandatées par le Groupe Inter-Alliance à l'origine de l'IFRES (B Salles, Th Caquet, E Lemazurier). Un rapport a été rédigé et diffusé auprès des Ministères de l'Ecologie et de la Recherche et des Alliances. Le rapport a été un état des lieux appréciés par ces instances.

En termes de communication, l'année 2010 a permis d'affiner les besoins en mettant notamment en évidence le besoin d'un outil de gestion des connaissances et de réseau. Une solution a été développée avec une start up issue du CEA, We(co)Next. Autour du Pôle

Applicatif en Toxicologie et Ecotoxicologie et pourra être mise à disposition du réseau ANTIOPES.

Le réseau a permis en 2013 la constitution d'un consortium qui a répondu à l'appel d'offre du Ministère de l'Ecologie concernant la problématique des OGM dans l'alimentation. Le consortium a remporté l'appel d'offre et développe actuellement son programme en lien avec deux projets européens sur le sujet.

Enjeux

- Renforcer la visibilité de la communauté nationale en toxicologie et écotoxicologie,
- Renforcer la capacité de propositions de priorités de recherche aux acteurs du financement de la recherche,
- Développer la contribution scientifique à l'éclairage de la décision publique dans les domaines de l'évaluation du risque environnemental et de la surveillance des contaminations toxiques dans l'environnement,
- Contribuer à renforcer les liens entre recherche et formation (initiale et/ou continue) en écotoxicologie et toxicologie humaine.

Au plan scientifique notamment il s'agit de développer les connaissances et les méthodologies pour répondre aux recommandations de l'IFRES, communs en toxicologie et écotoxicologie :

- Adopter une approche systémique des effets toxiques
- Intégrer l'ensemble des expositions »
- Se doter des infrastructures et des moyens multidisciplinaires pour répondre aux défis scientifiques

Objectifs

L'ambition d'ANTIOPES 2.0 est de coordonner les efforts dans le cadre de l'IFRES pour aider chercheurs et les organismes à relever des défis majeurs en toxicologie et écotoxicologie en France, et souhaite se positionner comme référence nationale et européenne. Nos objectifs sont semblables en écotoxicologie et toxicologie avec bien entendu des déclinaisons propres à chaque domaine.

- La compréhension des effets à long terme, incluant les effets transgénérationnels (notamment épigénétiques), et leur conséquences sur la vulnérabilité et le potentiel adaptatif des individus, des populations et des communautés.
- La compréhension du rôle des susceptibilités liées au stade du développement, au profil génétique ou aux co-expositions dans les effets liés aux polluants
- La prédiction des effets, avec le développement de la biologie des systèmes appuyée sur la disponibilité de données massives en biologie, l'identification et la validation de batteries de biomarqueurs et la modélisation.
- Les effets des mélanges de contaminants chimiques sur des individus, des populations et des communautés, et les fonctions écosystémiques qu'ils remplissent.

Activités

Le réseau ANTIOPES 2.0 souhaite développer des actions fortes pour une réponse intégrée aux nouveaux défis de la toxicologie et de l'écotoxicologie et que les organismes de recherche pourraient soutenir (au travers des Alliances notamment) et se traduire par des lignes de programmation des guichets de financement (ANR,...)

- Actualiser le rapport sur les plate-formes pour dégager des propositions concrètes de soutien à des structures existantes et d'investissement pour les manques identifiés.
- Favoriser l'organisation de groupes de travail (GT), des ateliers sur des thématiques ciblées à l'élaboration et la réalisation de programmes ambitieux pour répondre aux défis.
- Encourager la mise en place de systèmes de suivi à long termes des indicateurs du bon état environnemental (observatoires) et de la santé humaine (Exposome) couplés avec des effets écosystémiques.
- Contribuer à répondre à des interrogations fortes en lien avec l'évolution de la réglementation

ANTIOPES propose d'identifier un certain nombre de défis, dont une première description est donnée ci-dessous :

➔ Prescreening des molécules :

- Stratégie d'évaluations toxicologiques et écotoxicologiques des PE ; proposition d'une plateforme d'expertise ;
- Significativité des marqueurs génomiques ;
- Outils de décision (QSAR, tests,...) ;

Bilan sur ANTIOPES v1.0 : sur le volet PF, des avancées ont été réalisées avec une proposition d'une expertise autour des compétences de 3 laboratoires – UMR CNRS 5805 EPOC H. Budzinski, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier P. Balaguer et Unité d'Ecotoxicologie de l'INERIS JM porcher. Des stratégies d'évaluations toxicologiques et écotoxicologiques des PE ont été proposées dans 2 projets Post-Grenelle sur 9 (ECOPI et NEMO).

➔ Exposition à de faibles doses à long terme :

- Biomarqueurs précoces de toxicité et écotoxicité chronique (long terme) Effets des mélanges de faibles doses ;
- Effets transgénérationnels ; changement d'échelle
- Vulnérabilité à différents stades du développement ;
- Mécanismes d'action aux doses faibles

➔ Outils transversaux :

- Transfert de technologies : faire le lien avec l'utilisateur final (l'industriel chimique, le gestionnaire des milieux) ;

- Outil d'aide à la décision en toxicologie et écotoxicologie prédictives pour les industries, dans le cadre de REACH ;
- Mise au point de Méthodes alternatives toxicologiques et écotoxicologiques dans le cadre de REACH ;
- Evaluation du coût des techniques (approche coût-bénéfice) ;
- Normalisation des tests ;

Bilan sur ANTIOPES v1.0 : en terme d'outils d'aide à la décision, de mise au point de méthodes alternatives et de faisabilité de transfert de technologies plus de la moitié des projets Post Grenelle ont obtenu des produits de sortie

➔ Vulnérabilité et variabilité :

- Spécificité cellulaire de toxicité ;
- Expologie ;
- Facteurs aggravants ;
- Sensibilité inter-individu de réponses aux substances toxiques ;
- Sensibilité intra et inter spécifique

➔ Prédicativité *in vitro* / *in vivo* :

- Exhaustivité des méthodes ;
- Base de données *in vitro* ;
- Prédicativité des modèles animaux et cellulaires ;
- Problèmes de transposition et d'extrapolation/Puces bioartificielles multidimensionnelles ;
- Reproduction de la structure complexe du vivant ;

Bilan sur ANTIOPES v1.0 : en termes de prédictivité des modèles, le projet Activisme a particulièrement fait progresser la réflexion sur ce point en identifiant les facteurs limitant l'extrapolation ainsi qu'en termes de base de données. A noter que le consortium construit pour ce projet a poursuivi ses travaux dans la cadre d'un projet européen.

➔ Signatures biologiques :

- Classification mécanistique ;

Développement d'une approche intégrée génomique / protéomique / métabolomique pour l'évaluation de la toxicité des produits chimiques, Signature génomique des phénotypes ;

- Cibles géniques, cibles cellulaires ;
- Approche miniaturisée automatisée : technologies « omiques » ;
- Biomarqueurs d'effets (lien avec biomarqueurs d'exposition) ;
- Empreintes « omiques » spécifiques à la famille des xénobiotiques ;

Bilan sur ANTIOPES v1.0 : les signatures biologiques sont présentes dans la quasi-totalité des 9 projets Post-Grenelle sont les différents aspects présentés ci-dessus. En termes de produits de sortie, à noter la mise en place d'une PF de biomarqueurs dans le cadre du projet DEVIL (biomarqueurs d'effets en lien avec exposition), la PF cellulaire du projet ACTIVISM,...

➔ Biodisponibilité :

- Biodisponibilité chimique des contaminants dans les milieux
- Bioactivation / détoxification ;
- Passage de la barrière respiratoire / digestive par les contaminants du milieu et alimentaires ;
- Franchissement des barrières ;

Bilan sur ANTIOPES v1.0 : les barrières ont particulièrement été étudiées dans les projets NANOTRANS et STORM avec des produits de sortie transférables pour une utilisation en lien avec les acteurs économiques.

➔ Perturbateurs endocriniens :

- Perturbation endocrinienne et métabolique ;
- Développement d'une approche in vitro / in silico pour les perturbateurs endocriniens / métaboliques ;
- Développement de biotests ecotoxicologiques et biomarqueurs spécifiques
- Mécanismes d'action : faire le lien entre « signatures biologiques » et « réponse globale » / AOP ;

Bilan sur ANTIOPES v1.0 : Les approches vitro pour les PE ont été abordées dans les projets Post-Grenelles NEMO, ECOPI et STORM avec des approches de compréhension des mécanismes d'action en lien avec des signatures biologiques.

➔ Autres :

- Animaux transgéniques et règle des 3R ;
- Modèles humanisés ;
- Preuve de concept sur quelques produits étudiés de manière exhaustive ;
- Couplage in vitro / in silico ;

- Accroître le niveau de connaissance des risques liés à l'utilisation des produits chimiques (professionnels et grand public) – principe de prédictivité des dangers et risques ;
- Accroître la pertinence écologique de l'évaluation des risques chimiques
- Éviter la concurrence franco-française.