

# Toxicologie Cellulaire, Moléculaire et Génomique des pesticides

**Équipe rattachée à l'UMR ENVT (École Nationale Vétérinaire de Toulouse) Xénobiotiques de l'Inra de Toulouse.**

Malgré leur apport incontestable dans la protection des plantes, l'utilisation intensive des pesticides de synthèse est très critiquée en raison de leurs effets biologiques avérés et donc des risques qu'ils font courir aux organismes. Les études épidémiologiques font apparaître que certaines pathologies endocriniennes, neurodégénératives ou néoplasiques (tumeurs) pourraient être liées à des expositions chroniques à ces molécules. Tous les constats scientifiques soulignent l'importance d'évaluer l'incidence et les risques toxicologiques de ces produits notamment lors d'expositions à long terme et particulièrement en France, qui est le 1<sup>er</sup> consommateur européen de ces substances et le 3<sup>e</sup> mondial.

## Thématiques

### Thématiques générales et objectifs

Les travaux de recherche de ce groupe visent une appréciation objective des impacts physiologiques et des dangers sanitaires des pesticides tant en termes d'expositions externes (environnement, alimentation) qu'internes (imprégnation) des populations. Les mécanismes cellulaires et moléculaires de réponse d'organismes non-cibles (vertébrés), à ces produits, sont analysés par une démarche combinant données métaboliques, phénotypiques et génomiques (voies de signalisation).

Les travaux sont focalisés sur la problématique des faibles doses, des expositions chroniques de produits seuls et associés, et ce dans des conditions proches de la réalité physiologique (cellules d'origine humaine) et de terrain (étroite collaboration avec l'ANSES et les services hospitaliers). Couplée aux données d'exposition, cette démarche intégrée d'analyse des dangers permet d'évaluer, donc de gérer plus rationnellement les risques sanitaires et environnementaux de ces molécules.

Ces recherches correspondent aux attentes scientifiques, réglementaires et sociétales, en termes d'optimisation d'usage des agents phytosanitaires (Grenelle de l'Environnement, Plan EcoPhyto 2018, Pesticides Package). Elles s'inscrivent en complémentarité avec celles des autres équipes d'Agrobiotech, car elles permettent de considérer la dimension Environnement-Santé dans l'optimisation des stratégies de lutte chimique..

# Projets de recherche

## Originalité scientifique de l'équipe

Les recherches en toxicologie sont réalisées *in vitro* sur des cellules humaines normales – c'est-à-dire sur un système dynamique qui permet d'intégrer tous les processus intervenant dans la réponse biologique globale au stress chimique (transport, biotransformation, effets phénotypiques et génomiques) – et ceci avec des concentrations de produits toxiques proches des expositions réelles. Les approches méthodologiques font appel aux outils innovants de la toxicologie : imagerie cellulaire multiparamétrique, impédance cellulaire en temps réel, « omics » en général.

## Problématiques actuelles

- ~ Une estimation objective des dangers sanitaires des contaminants chimiques alimentaires, au regard des expositions externes et internes des populations (*contribution à l'évaluation et à la gestion des risques, collaboration avec l'ANSES*).
- ~ Des recherches axées sur les faibles doses, les expositions chroniques de xénobiotiques seuls et associés, dans des conditions proches de la réalité humaine et de terrain (*démarche combinant données phénotypiques, métaboliques, « omics », in vivo et in vitro*).

Une thématique centrée (i) sur des xénobiotiques (*pesticides, POP...*) soupçonnés d'affecter certaines fonctions physiologiques au niveau hépatique, du système hématopoïétique et du tissu adipeux (ii) sur des pathologies dont l'étiologie est attribuée au moins en partie aux contaminants environnementaux (*cancers liés ou non à la génotoxicité, hématotoxicité, syndrome métabolique*).

## Applications

Contribuer au développement de nouvelles entités chimiques (pesticides, médicaments, etc.) par des études *in vitro* explicatives et prédictives de leur devenir et de leurs effets toxicologiques sur les vertébrés.

## Activités de valorisation et de transfert

Basé sur l'expertise du groupe en matière d'études Toxicologiques et Ecotoxicologiques *in vitro*, la société NEOMAH Research in Toxicology, vient d'être créée avec le support d'INRA Transfert, de l'incubateur PACA-Est et d'AgroBiotech. Hébergée dans l'Institut et labellisée par les Pôles de Compétitivité NovaChim, Eurobiomed et PASS, cette start-up répond à la demande croissante des Agences d'évaluation de risque et des industriels de la chimie (*BayerCropSciences, Galderma...*) en termes de Toxicologie explicative et prédictive, particulièrement dans le contexte des nouvelles réglementations européennes (*REACH*).

# Partenariats

## Partenariats scientifiques et soutiens de programmes

Collaboration nationale : équipes Inra, INSERM, CEA, industriels du secteur de la chimie (pôle de compétitivité GRVT et PASS).

Soutien financier du MEDD, de 2 ANR, de l'AFSSET.

Réseaux Antiopes, ERICHE.

## En Tunisie, collaboration scientifique étroite depuis 3 ans dans le domaine de la Toxicologie Cellulaire et Moléculaire :

- ~ faculté des Sciences de Tunis, Unité "Endocrinologie et Physiologie des Agressions" ;
- ~ faculté des Sciences de Gafsa, "Laboratoire de Biochimie Macromoléculaire et Génétique" ;
- ~ faculté de Médecine de Monastir, "Laboratoire de Toxicologie Moléculaire".

## En Italie, deux collaborations engagées :

- ~ Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, Département de Biologie, Université de Turin ;
- ~ Institut de Physiologie Générale, Université de Gênes et d'Alexandria dans le domaine de l'Ecotoxicologie moléculaire.