

DOSSIER DE PRESSE

INAUGURATION
DES BÂTIMENTS RÉNOVÉS DU
LABORATOIRE DE RECHERCHE EN
TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE



INRA
SCIENCE & IMPACT



INAUGURATION DES BÂTIMENTS RÉNOVÉS DU LABORATOIRE DE RECHERCHE EN TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE

SOMMAIRE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE	3
TOXALIM : Un collectif d'environ 200 scientifiques pour déterminer les dangers des contaminants alimentaires	4
ENJEUX ET PERSPECTIVES	7
DES AVANCÉES SCIENTIFIQUES MAJEURES	8
LA RÉNOVATION DES LOCAUX DE TOXALIM	13
GLOSSAIRE	14
APERÇU DE L'INRA	15

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Toulouse, le 9 avril 2015



Des dispositifs rénovés pour la recherche en Toxicologie Alimentaire

Le 9 avril 2015, François Houllier, Président Directeur Général de l'Inra, a inauguré sur le site Inra de Saint-Martin-du-Touch, l'unité mixte de recherche de toxicologie alimentaire Toxalim, en présence de Pascal Mailhos, Préfet de la Région Midi-Pyrénées et de la Haute-Garonne, Martin Malvy, ancien ministre et Président de la Région Midi-Pyrénées et Jean-Luc Moudenc, Président de Toulouse Métropole et maire de Toulouse.

Après plus de deux ans de travaux, la rénovation quasi-totale du laboratoire Inra de Toxicologie Alimentaire a atteint ses objectifs : accroître sa visibilité scientifique en se dotant d'espaces de recherche totalement rénovés et performants, d'équipements innovants et de plateformes de haute technologie grâce à l'aide de l'Etat, des collectivités territoriales et de l'Europe.

A forte visibilité nationale, le laboratoire Toxalim travaille sur la sécurité sanitaire des aliments destinés à l'homme et à l'animal. Son ambition est de maintenir sa position de pionnier en toxicologie¹, de participer au développement de cette discipline à l'international, tout en s'inscrivant dans un dialogue actif avec la société.

L'exposition aux contaminants alimentaires est multiple. Dans ce cadre, les chercheurs de Toxalim s'intéressent aux effets chroniques d'une variété de contaminants chimiques présents dans l'environnement de manière naturelle (mycotoxines...) ou « intentionnelle » (pesticides...). Des questionnements émergent sur la toxicité de ces contaminants, présents à faible dose seuls ou sous forme de mélange, caractérisés pour certains par une relation « dose-effet non monotone ² ». Cet effet « paradoxal » remet en cause le calcul des valeurs limites d'exposition qui est basé sur la définition d'une dose sans effet pour la santé sur la base d'une relation linéaire entre une augmentation de dose de concert avec une augmentation d'effet. Une autre question très récente concerne les interactions directes ou indirectes de contaminants avec le microbiote intestinal et de potentiels effets pathologiques. Grâce aux travaux de recherche menés par plusieurs équipes, le laboratoire toulousain a notamment obtenu des résultats majeurs sur l'action et les effets du bisphénol A sur l'organisme. Les scientifiques de Toxalim s'engagent désormais dans des approches globales en utilisant les technologies d'analyse à haut débit de l'expression génétique et abordent le champ thématique de la nanotoxicologie³ en étudiant les effets des nanoparticules sur l'organisme en particulier sur le système gastro-intestinal.

Toxalim est une unité mixte de recherche rassemblant 200 personnes dont des chercheurs, enseignants-chercheurs, techniciens et administratifs (Inra, INP-ENVT, INP-EI PURPAN, Université Toulouse III Paul Sabatier) dédiés spécifiquement à la toxicologie alimentaire. Elle mobilise les compétences de 11 équipes de recherche et dispose de 4 plateaux techniques.

L'unité Toxalim a bénéficié d'un financement global de 4,364 M € dans le cadre du Contrat de Projet État-Région 2007-2013 dont 20.62% de la part de l'Inra, 47.23% provenant de la Région Midi-Pyrénées, 11.53% de FEDER (Fonds Européen de Développement Régional) et 20.62% de Toulouse Métropole. Ces financements ont permis la réhabilitation de 4000m² dont la création de 600 m² de laboratoires et bureaux issus de surfaces non utilisées et l'achat d'équipements tels qu'un spectromètre de masse pour les analyses en métabolomique⁴, un microscope confocal (microscope optique qui réalise des images de très faibles profondeurs de champ) pour l'imagerie cellulaire et des instruments permettant de déterminer et quantifier l'expression de gènes.

A propos de l'Inra :

Dans un contexte climatique, démographique et énergétique complexe, la recherche agronomique doit étudier des enjeux majeurs à des échelles variées. Imaginer la disponibilité et la sécurité alimentaire mondiale en 2050, contribuer à la limitation du gaz à effet de serre d'origine agricole, favoriser l'adaptation de l'agriculture et des forêts au changement climatique non réversible sont autant de préoccupations mondialement partagées. Dans cette optique, l'Institut national de la recherche agronomique produit des connaissances scientifiques et accompagne l'innovation économique et sociale dans les domaines de l'alimentation, de l'agriculture et de l'environnement.

¹ Science multidisciplinaire qui étudie les toxiques ou poisons et leurs effets sur la santé humaine ou animale

² Caractérise une relation non linéaire entre la dose et l'effet (courbe en U ou en cloche)

³ Impact sanitaire et environnemental des nanoparticules

⁴ Étude de l'ensemble des petites molécules (métabolites) présents dans une cellule, un tissu, un organe ou un organisme à un temps donné et dans des conditions données.

TOXALIM : UN COLLECTIF D'ENVIRON 200 SCIENTIFIQUES POUR DÉTERMINER LES DANGERS DES CONTAMINANTS ALIMENTAIRES



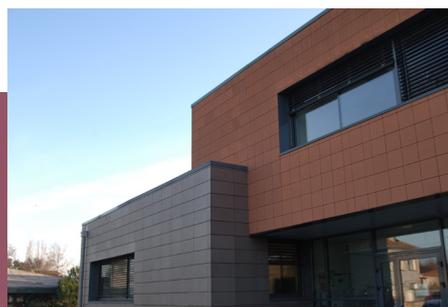
« Notre activité de recherche est focalisée de façon prégnante sur la toxicologie des contaminants alimentaires et les effets induits sur la santé humaine ou animale. L'organisation du laboratoire est basée sur la richesse d'une structuration en 11 équipes, tout en valorisant les interactions ainsi que le développement de plateformes de haute technologie générant des données essentielles pour répondre aux questions de toxicologie du 21ème siècle. Nous travaillons désormais dans un environnement agréable, sécurisé et adapté à notre activité de recherche grâce au soutien financier du CPER à hauteur de 2,7 M€. Le renforcement d'une plateforme et la création de 3 plateaux techniques ont été possibles avec l'aide du réseau GenoToul et le soutien du CPER à hauteur de 1,5 M€. »

Bernard Salles, Directeur de TOXALIM

TOXALIM, unité mixte de recherche (Inra, INP-ENVT, INP EI-PURPAN, sous contrat avec l'Université Toulouse III Paul Sabatier), a pour mission de développer des programmes de recherche sur la sécurité sanitaire des aliments. Notre attention porte sur les traces de contaminants chimiques naturels inévitables comme les mycotoxines, ou évitables d'origine industrielle ou agro-vétérinaire (pesticides, migrants d'emballage, produits néo-formés, nanomatériaux...).

TOXALIM est née le 1er janvier 2011 de la fusion de 4 laboratoires de recherche Inra présents à l'ouest de Toulouse. Ce regroupement répondait aux objectifs d'accroissement de visibilité scientifique nationale, de création de plateformes de haute technologie reliées au réseau régional, d'attractivité pour de nouvelles équipes et à la volonté de rassembler toutes les forces de l'Inra en toxicologie alimentaire à Toulouse.

La création de l'unité TOXALIM a permis une meilleure visibilité de la thématique et a conduit à un renforcement des interactions entre les équipes rattachées à deux départements scientifiques de l'Inra (alimentation humaine et santé animale). Les thèmes de recherche ont convergé sur la question des contaminants chimiques présents dans les aliments.



CHIFFRES CLÉS

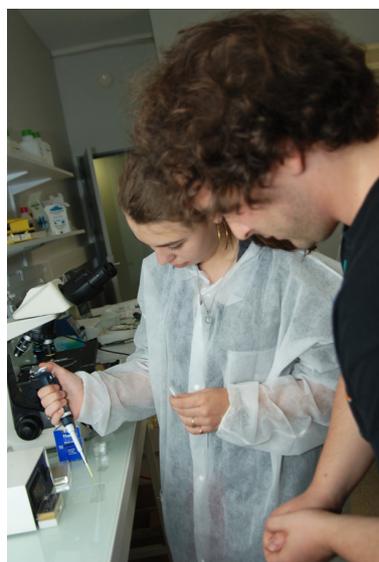
- 11 équipes de recherche : 200 personnes dont 124 permanents (80% de personnels Inra) et 50 CDD (doctorants, post-doctorants, techniciens et ingénieurs)
- 10 doctorants recrutés chaque année et 6 post-doctorants ainsi qu'une trentaine de stagiaires de recherche
- 80 articles par an : 75% dans des revues scientifiques classées parmi les 25% des meilleures revues du champ disciplinaire
- Budget : 11,4 M€ dont 8 M€ de salaires et 3,4 M€ de fonctionnement sous forme de contrats
- 4 plateaux techniques (AXIOM Analytique/métabolomique, TRIX Transcriptomique, M2C imagerie cellulaire, EZOP animaleries rongeurs/porcins/petits ruminants)
- 5900m² de surface totale dont 2300m² de laboratoires, 1260m² de bureaux, 180m² de locaux techniques et 230m² de stockage

Objectif : offrir une alimentation saine

Il s'agit de comprendre les mécanismes par lesquels certains agents chimiques, présents à faible dose et souvent en mélange dans les aliments, peuvent induire des pathologies chroniques chez l'homme et/ou l'animal (maladies métaboliques, cancer...). Un intérêt particulier est porté sur l'identification et la validation de biomarqueurs d'effet ou d'exposition qui permettent une analyse prédictive des effets de l'alimentation sur la santé. Les chercheurs utilisent des approches combinées s'appuyant sur plusieurs champs disciplinaires allant de la physiologie, la biochimie, la chimie, la biologie cellulaire et moléculaire, les mathématiques appliquées à la bioinformatique.



Un partenariat académique fort et tourné vers les étudiants



A forte lisibilité nationale, TOXALIM est complémentaire des pôles de toxicologie environnementale (INSERM Rennes) et de toxicologie du médicament (INSERM Paris). Ensemble, ils participent à l'intégration des forces pour le développement de la discipline «toxicologie» en France. Le laboratoire est en partenariat avec l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) et l'École d'Ingénieurs de Purpan (EI-PURPAN) - toutes deux regroupées dans l'Institut National Polytechnique de Toulouse, INPT - et avec l'Université Toulouse III Paul Sabatier (UPS). Ce partenariat se traduit notamment par des investissements dans les formations initiales et continues des écoles en toxicologie, en sécurité sanitaire des aliments et en physiologie digestive, mais également dans la formation universitaire sur le domaine Science Technologie et Santé. Les scientifiques de TOXALIM participent aussi aux diverses actions menées par le groupement interalliances Aviesan et Allenvi en toxicologie comme la coordination d'une enquête sur les plateformes en toxicologie et écotoxicologie en France et la conduite d'un projet sur de potentiels effets des maïs OGM sur la santé

Une recherche au service du consommateur

Le consommateur français souhaite connaître les effets potentiels de contaminants chimiques présents dans ses aliments. La question qu'il pose est relative au risque qu'il encourt pour sa santé en consommant des denrées contaminées par des hydrocarbures, de la dioxine, des métaux, des mycotoxines...voire des migrants d'emballage comme le bisphénol A. L'activité de recherche consiste à déterminer les dangers auxquels les consommateurs sont exposés en générant des données publiées dans les revues scientifiques. A partir de résultats du laboratoire et en caractérisant le niveau d'exposition pour le consommateur, les agences comme l'ANSES en France ou l'EFSA en Europe évaluent le risque et déterminent des normes d'exposition. TOXALIM travaille en interaction avec les professionnels de l'alimentation ou des emballages dans un contexte de prévention des risques par diminution du danger ou de l'exposition. Ces interactions sont illustrées par des contrats de partenariat direct ou de financement institutionnel de type FUI (Fond Unique Interministériel). Le partenariat avec l'Institut Carnot ICSA Santé Animale (ICSA) favorise et développe l'interaction avec le milieu industriel sur les questions relatives à l'alimentation animale. Afin de répondre aux attentes des consommateurs, le laboratoire génère des données utiles pour l'évaluation du risque. Il mobilise également une dizaine de chercheurs et enseignants-chercheurs comme experts externes aux comités scientifiques de ces agences (ANSES, l'IARC

et l'EFSA). Il s'investit fortement dans les conférences grand public, répond régulièrement aux questions des médias et informe les jeunes (journées portes ouvertes) ainsi que le grand public (journées Muséum, salon international de l'agriculture...) sur ses activités de recherche.

Au cœur des défis scientifiques

Appréhender les dangers en se plaçant dans des conditions réalistes d'exposition

La toxicologie alimentaire étudie d'une part les toxi-infections provoquées par des bactéries ou virus, et d'autre part les contaminants chimiques, retrouvés dans les aliments, domaine d'intérêt du laboratoire. Ces contaminants de nature chimique sont d'origines variées. Sauf situation accidentelle, les expositions de l'homme aux contaminants de l'alimentation sont faibles, et correspondent plutôt à des réponses à long terme. Il faut donc étudier des contaminants présents à l'état de traces et mettre en place des stratégies capables d'appréhender l'impact des substances seules ou en mélange. La validation de biomarqueurs d'exposition sur des cellules, des tissus ou des fluides biologiques humains (sang, urine) représente une alternative à la quantification d'agents chimiques dans les organismes parfois difficiles à mettre en évidence ou en relation avec des effets délétères.

Disposer de modèles représentatifs des effets chez l'homme



Un des objectifs de la toxicologie consiste à prévoir l'effet de substances chez l'homme et l'animal et de déterminer des doses maximales d'exposition sans altérer la santé humaine et animale. Pour répondre à cet objectif, nous avons développé en particulier des méthodes sur modèles cellulaires pour valider le mode d'action des toxiques chez l'homme. Une autre voie consiste à identifier les cibles et comprendre en amont le mécanisme moléculaire de l'intoxication. Ces approches expérimentales, de l'animal jusqu'à l'explication moléculaire des effets, sont à conforter par des données épidémiologiques qui pourront établir dans certains cas le lien entre niveaux d'exposition et effets physiopathologiques.

ENJEUX ET PERSPECTIVES

Afin de maintenir sa position de leader en France et d'être visible au plan international, TOXALIM contribue aux fronts de la science toxicologique et ouvre de nouveaux champs thématiques. La toxicologie du 21^{ème} siècle s'intéresse :

- à la biologie des systèmes qui utilise des données produites par des plateformes caractérisant le génome et son expression, c'est-à-dire la toxicogénomique.

Le laboratoire s'attache à développer cette interaction disciplinaire entre mathématiques-physique et biologie en confortant les plateformes et en intégrant ses compétences en mathématique-bioinformatique :

- à de nouveaux dangers comme les nanoparticules.

Les scientifiques étudient les additifs alimentaires sous forme de nanoparticules qui ont de potentiels effets biologiques. Cette analyse est réalisée avec des modèles animaux et cellulaires. Ces nanoparticules peuvent dériver de métaux comme l'argent. TOXALIM ouvre un axe sur la toxicité des métaux présents dans les aliments sous forme nanoparticulaire ou non.

- aux mécanismes d'action des toxiques.

Pour répondre à cette question de nouveaux modèles cellulaires doivent être conçus allant de l'analyse sur cellule unique à celle sur reconstitution d'un complexe multicellulaire en 3 dimensions. Depuis peu un nouvel organe s'est invité pour répondre à des questions entre nutrition et santé : le microbiote du système digestif. Nos 2 kg de bactéries ont diverses fonctions, non seulement sur la digestion des denrées alimentaires mais en dialogue constant avec les organes. TOXALIM commence à travailler sur la question de l'effet direct ou indirect des contaminants alimentaires sur les fonctionnalités du microbiote et l'impact positif ou négatif sur la santé.

Enfin, parmi ses objectifs scientifiques, TOXALIM poursuit et amplifie son impact dans l'enseignement de la toxicologie à l'université et dans les écoles (INP-ENVT et INP-EI PURPAN). Former des jeunes à cette discipline transversale qu'est la toxicologie est un enjeu fondamental pour maintenir une expertise au niveau international et répondre aux attentes du public.



DES AVANCÉES SCIENTIFIQUES MAJEURES

Le bisphénol A : des effets à très faible dose d'exposition

Ce sont 5 équipes du laboratoire qui ont collaboré pour étudier la toxicité à long terme du bisphénol A (BPA) qui migre dans les aliments à partir de certains emballages utilisant cette molécule sous forme de polymère plastique. La plateforme AXIOM a développé des outils de quantification du BPA et de mesure des réponses métaboliques d'organismes vivants exposés à des molécules potentiellement perturbatrices. Les voies de passage du BPA (cutanée, intestinale, sublinguale, placentaire) ont été étudiées ainsi que les effets en particulier sur le profil métabolique, la perturbation de la perméabilité intestinale et les conséquences ainsi que sur la physiologie du foie. Deux plateformes ont été utilisées pour répondre aux questions de biologie des systèmes, TRIX (transcriptomique) et AXIOM (métabolomique), qui font partie du dispositif toulousain de GenoToul.

AXIOM, au sein de la plateforme Metatoul, répond en particulier aux besoins des équipes de recherche de TOXALIM par le développement de méthodologies de pointe, principalement basées sur l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) et de la spectrométrie de masse, permettant de relever les défis posés par la caractérisation de l'exposition du consommateur à des faibles doses de contaminants présents en mélanges, et de leurs effets.



« Sur la plateforme, nos recherches portent sur une étude la plus exhaustive possible du métabolome, d'un échantillon biologique, c'est-à-dire l'ensemble des petites molécules qui constitue cet échantillon. On peut citer les acides aminés, les glucides, les acides gras, les vitamines ou encore les hormones. A l'aide de techniques, comme la RMN ou la spectrométrie de masse de haute résolution, on obtient des clichés d'une situation métabolique à un instant donné conduisant à des empreintes métaboliques ou des profils métaboliques qui sont le reflet d'une situation à l'instant T. Grâce à ces technologies et à l'utilisation d'outils statistiques, il est possible de mettre en évidence d'infimes modifications du métabolisme et potentiellement d'en identifier les processus impliqués. In fine, l'ensemble de ces résultats va pouvoir être exploité dans le processus d'évaluation du risque lié à ces contaminants en matière de santé publique ».

Laurent DEBRAUWER, ingénieur de recherche, responsable de la plateforme AXIOM

Les équipes impliquées dans ces travaux :

- « Métabolisme des xénobiotiques », Daniel ZALKO, Directeur de recherche - La métabolomique
- « Perturbateurs endocriniens Pesticides », Catherine VIGUIE, Directrice de recherche - Le passage placentaire
- « Développement intestinal, xénobiotiques et immuno-toxicologie », Eric HOUDEAU, Directeur de recherche - Les effets sur la barrière intestinale
- « Toxicologie intégrative et métabolisme », Hervé GUILLOU, Chargé de recherche - Les fonctions hépatiques

Appréhender l'exposition aux pesticides et leurs effets biologiques sur l'organisme



L'exposition de la population aux pesticides est généralement évaluée par des méthodes indirectes qui consistent à croiser des données de contamination alimentaire avec celles des habitudes de consommation de la population. A partir de ces données et en utilisant des méthodes statistiques de classification, il est possible d'estimer les pesticides auxquels les consommateurs sont exposés, les niveaux d'exposition ainsi que les principaux aliments vecteurs.

Trois équipes s'intéressent aux pesticides auxquels nous sommes exposés qu'ils soient seuls ou en mélange :

- la plateforme AXIOM a analysé des métabolites de pesticides sur des échantillons d'urine collectés sur des femmes enceintes de Bretagne. Une liste de 47 pesticides a été élaborée à partir des données de pratiques agricoles correspondant aux lieux d'habitation des femmes au moment du recueil urinaire. Dans un second temps, les métabolites correspondant à la liste de pesticides choisis ont été recherchés dans les données produites à partir de l'analyse des échantillons urinaires. Les résultats de cette recherche ont démontré que l'exposition à des mélanges complexes de pesticides à faibles doses est susceptible d'avoir un impact sur les voies métaboliques de l'organisme en affectant le métabolisme énergétique et le stress oxydant.

Jean-Pierre CRAVEDI, Directeur adjoint du Département Inra «Alimentation Humaine»

- l'équipe « Toxicologie intégrative et métabolisme » étudie les effets de pesticides seuls ou en mélange sur un modèle de rongeurs en cherchant à identifier des variations dans les profils obtenus à partir d'une analyse en transcriptomique sur des extraits de foie et une analyse en métabolomique.

Laurence PAYRASTRE, Chargée de recherche

- l'équipe « Génotoxicité et signalisation » étudie l'effet génotoxique des pesticides et donc potentiellement cancérigène suite à l'exposition d'agriculteurs sur la base de prélèvements sanguins issus de la cohorte Agrican (collaboration avec l'INSERM)

Elisa BOUTET, Maître de conférences

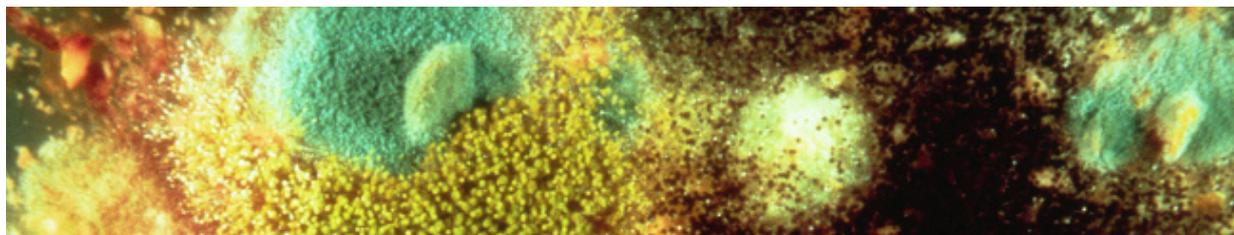
Les mycotoxines, des toxiques naturels contaminants inévitables de l'alimentation de l'homme et des animaux

La contamination par les mycotoxines est un problème majeur pour la santé animale et humaine et une barrière pour le commerce international.

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires produits par les champignons en particulier ceux des genres *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium* ; ces toxines contaminent fréquemment les céréales et des enquêtes montrent que plus de 70% des matières premières sont contaminées. De plus, la majorité des mycotoxines ne sont pas dégradées par la chaleur et restent présentes même après la disparition des champignons. Les mycotoxines ne sont pas seulement un problème de pays en voie de développement.

A TOXALIM, les chercheurs s'intéressent aux conséquences sur la santé humaine et animale de ces mycotoxines. Elles vont de la réduction de la prise alimentaire à la cancérogénèse en passant par des effets toxiques sur le système immunitaire. Par exemple, chez le porc, on constate une diminution de 4,3% de la consommation pour chaque milligramme de Déoxynivalenol présent par kilogramme d'aliment. Ils ont ainsi montré que cette mycotoxine diminue la fonction de barrière de l'intestin. Ceci se traduit par une augmentation du passage des bactéries au travers de l'intestin. Ce qui a des conséquences importantes en termes de sensibilité aux infections. La diminution de la fonction de barrière intestinale chez les animaux ou les personnes ayant ingéré des aliments contaminés pourrait aussi augmenter le passage à travers l'intestin d'autres contaminants présents dans l'alimentation (autres mycotoxines, métaux lourds, pesticides, etc..) et ainsi potentialiser les effets de ces molécules.

Les travaux actuels se concentrent sur les effets des mélanges de toxines. La toxicité des mélanges de mycotoxines ne peut malheureusement, pas toujours être prédite sur la base des toxicités individuelles. Il est indispensable de comprendre l'impact des co-contaminations et de déterminer le type d'interaction (synergie, antagonisme, additivité). Les données obtenues au laboratoire sur des cultures cellulaires ont montré qu'à faibles doses le type d'interaction le plus fréquemment observé est la synergie. Il faut maintenant évaluer chez l'animal le risque pour la santé dû à l'exposition à des mélanges de mycotoxines.



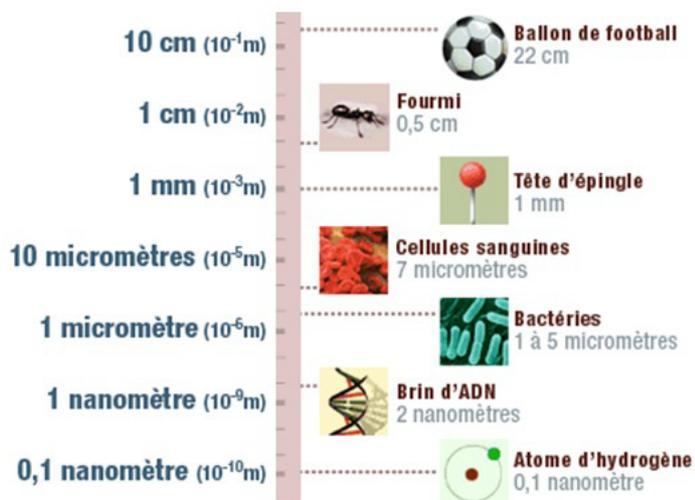
Les équipes impliquées dans ces travaux :

- « Biosynthèse et toxicologie des mycotoxines », Isabelle OSWALD, Directrice de recherche
- Plateforme TRIX, Yannick LIPPI, Ingénieur
- Plateforme M2C Thierry GAUTHIER, Ingénieur
- Plateforme AXIOM Laurent DEBRAUWER, Ingénieur

L'étude des nanoparticules une thématique émergente en toxicologie alimentaire

« On entend par nanomatériau un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 et 100 nanomètres ». Commission européenne (octobre 2012)

Devant l'utilisation croissante des nanomatériaux dans le secteur agro-alimentaire, les conséquences pour l'homme d'une exposition orale quotidienne aux nanoparticules manufacturées, posent des questions de santé publique. Leur taille infime leur procure des propriétés physico-chimiques particulières, très différentes de celles de substances de plus grande dimension, augmentant leurs capacités d'interactions avec l'environnement direct (franchissement des barrières biologiques, absorption cellulaire, stress oxydatif...).



Cependant, la réglementation actuelle n'inclut pas de limitation de taille des nanomatériaux lorsqu'ils sont incorporés à l'aliment (exemple : additif alimentaire colorant ou agent texturant) ou des emballages alimentaires (produits nanocomposites). Dans leurs avis respectifs sur les nanomatériaux dans l'alimentation humaine et animale (2009), l'ANSES et l'EFSA soulignent la nécessité de mieux connaître la forme sous laquelle les nanoparticules franchissent la barrière intestinale (caractérisation métrologique) et sont redistribuées vers d'autres organes (foie, rein, cœur), jusqu'au cerveau. Les recherches en cours à TOXALIM, grâce à du matériel d'imagerie, consistent à identifier le(s) site(s) de passage le long de l'appareil digestif (depuis la cavité buccale) avant de quantifier les effets des nanoparticules, tant au niveau local que systémique, pour déterminer une éventuelle toxicité.

Les équipes impliquées dans ces travaux :

- « Développement intestinal, xénobiotiques et immuno-toxicologie », Eric HOUDEAU, Directeur de recherche
- « Prévention promotion de la carcinogénèse par les aliments », Fabrice PIERRE, Directeur de recherche

Attractivité

Walter Wahli, professeur émérite accueilli à TOXALIM

Walter Wahli, professeur émérite de l'Université de Lausanne et professeur à l'Université de Singapour, a rejoint l'équipe Toxicologie Intégrative et Métabolisme de TOXALIM en février 2014. Grâce aux chaires annuelles de recherche Pierre de Fermat, soutenues par le Conseil Régional de Midi-Pyrénées et destinées à des chercheurs étrangers de très haut niveau, Walter Wahli a pu être accueilli à TOXALIM. Spécialiste reconnu en endocrinologie moléculaire, il étudie les perturbations hormonales de l'équilibre énergétique des cellules qui peuvent engendrer des maladies métaboliques comme le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires. La compréhension de la régulation du métabolisme hépatique (c'est-à-dire du foie) représente un enjeu fondamental, notamment pour les recherches dans les domaines de la toxicologie et de la nutrition. Walter Wahli travaille également en collaboration avec l'équipe de recherche d'Hervé Guillou (responsable de l'équipe Toxicologie Intégrative et Métabolisme) sur le rôle des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs), qui contrôlent certains gènes ayant une activité hépatique très importante pour la survie des cellules. A plus long terme, ce projet révélera si le foie est l'organe à privilégier dans la recherche sur les nutriments susceptibles d'influer sur l'évolution de certaines maladies métaboliques en lien avec l'épidémie d'obésité. Ce travail permettra parallèlement d'évaluer l'influence possible du microbiote intestinal sur les fonctions hépatiques et ses conséquences sur la physiologie de l'animal.



LA RÉNOVATION DES LOCAUX DE TOXALIM

L'objectif principal était de créer des surfaces de laboratoires dédiées et adaptées à la biochimie, la chimie, la biologie cellulaire mais aussi d'augmenter la surface totale en bureaux. Ainsi, 4 salles de cultures cellulaires (70 m²) ont été créées et 2 autres (50 m²) ont été entièrement rénovées.

Aucune surface supplémentaire n'a été créée mais environ 600 m² de laboratoires et bureaux sont nés à partir de surfaces existantes non utilisées. Trois plateaux analytiques ont vu le jour : la transcriptomique à partir de bureaux, l'imagerie à partir d'un ancien atelier et d'un débarras, et une partie des animaleries issue d'un ancien chenil.

La réhabilitation de locaux et l'acquisition de matériels a permis des démarches nouvelles. Les scientifiques ont notamment pu aborder les mécanismes moléculaires de toxicité de manière originale et se poser des questions de biologie sans a priori, en caractérisant des profils de métabolites/expression de gènes dans des cellules/fluides d'animaux exposés ou non à un/plusieurs contaminant(s) chimique(s).

La réhabilitation des bâtiments a été conduite sur site occupé sur une durée de 32 mois, ce qui a nécessité un phasage des travaux impliquant un déplacement d'agents pendant ces différentes étapes. Le travail de recherche a continué pendant les travaux malgré les difficultés en termes de concentration des personnes sur de faibles surfaces, de bruit, de dérangement etc.

Les bâtiments sont désormais aux normes pour la sécurité électrique, et d'une manière générale la sécurité au travail a été améliorée permettant aux agents d'avoir accès à des conditions d'environnement de qualité au bénéfice des activités de recherche.



Financement des infrastructures

Plan de financement Opérations CPER 2007-2013 Inra en Midi-Pyrénées (milliers d'euros HT)

Financiers	Nature de l'engagement	Financement (k€)	TOTAL (k€)	% / INVESTISSEUR
Inra	Travaux	330	900	20.62 %
	Equipement	570		
Région Midi-Pyrénées	Travaux	1580	2061	47.23 %
	Equipement	481		
FEDER	Equipement	503	503	11.53 %
Toulouse Métropole	Travaux	900	900	20.62 %
TOTAL GENERAL (k€)			4364	100 %

Glossaire

Inra : Institut national de la recherche agronomique

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

AVIESAN : Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

ALLENVI : Alliance nationale de recherche pour l'environnement

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

IARC: International Agency of Research on Cancer

INP-ENVT : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

UPS : Université Paul Sabatier Toulouse III

FEDER : Fonds Européen de Développement Régional

TRIX : Transcriptomic impact of Xenobiotics

AXIOM : Analyse de Xénobiotiques, Identification, Métabolisme

M2C : Microscopie Confocale & Cytométrie

Aperçu de l'INRA

Premier institut de recherche agronomique en Europe, troisième dans le monde, l'Inra mène des recherches finalisées pour une alimentation saine et de qualité, pour une agriculture compétitive et durable, et pour un environnement préservé et valorisé.



L'Inra en chiffres

	8 356 agents titulaires dont 50.6 % de femmes
	873 M€ de budget
	1 843 chercheurs titulaires
	2 446 stagiaires accueillis & 497 doctorants rémunérés
	13 départements scientifiques & 8 métaprogrammes
	17 centres de recherche régionaux

L'Inra, une science pour l'impact

L'Inra produit des connaissances fondamentales et construit grâce à elles des innovations et des savoir-faire pour la société. Il met son expertise au service de la décision publique. La recherche agronomique doit étudier de façon intégrée des questions complexes à des échelles variées : depuis les mécanismes fondamentaux du vivant jusqu'au fonctionnement des paysages et de la biosphère en passant par les comportements des individus à l'échelle des territoires, des filières ou des marchés.

Les recherches sont guidées par l'évolution des questionnements scientifiques et orientées par les défis planétaires posés par l'alimentation, l'environnement et la valorisation des territoires, que l'agriculture et l'agronomie ont à relever. Changement climatique, nutrition humaine, compétition entre productions alimentaires et non alimentaires, épuisement des ressources fossiles, équilibre dans la gestion des territoires sont autant d'enjeux qui positionnent la recherche agronomique comme fondatrice d'un développement harmonieux sur les plans économique, social et environnemental.

Quatre défis scientifiques centrés sur des grands enjeux sociétaux...

- Intégration des performances économiques, sociales et environnementales de l'agriculture
- Développement de systèmes alimentaires sains et durables
- Atténuation de l'effet de serre et adaptation de l'agriculture et de la forêt au changement climatique
- Valorisation de la biomasse pour la chimie et l'énergie

... adossés à un enrichissement des compétences à la croisée de plusieurs disciplines, avec :

- le développement des approches prédictives en biologie
- l'agroécologie



24 Chemin de Borde Rouge
Auzeville CS 52627
31326 Castanet-Tolosan cedex

Tél. : +33(0)5 61 28 50 28
Fax : +33(0)5 61 28 52 80
www.toulouse.inra.fr

