



TOXALIM : des locaux rénovés et un renforcement des recherches

Le 9 avril 2015, François Houllier, **Président Directeur Général de l'Inra, a inauguré sur le site Inra de Saint-Martin-du-Touch, les bâtiments rénovés du laboratoire de recherche en toxicologie alimentaire, en présence de Pascal Mailhos, Préfet de la région Midi-Pyrénées et de la Haute-Garonne, Jean Tkaczuk, Président de la commission Recherche et enseignement supérieur du Conseil Régional Midi-Pyrénées, François Chollet, Vice-Président de Toulouse Métropole et Mathieu Castex, Directeur R&D de la société Lallemand Animal Nutrition.**

Dans la Gazette de mai 2009, (N°143), nous vous avons présenté le Pôle Toxalim (UMR 1331) de Toulouse inauguré le 20 mars 2009. Structuré initialement en 4 unités de recherche (trois unités sur le site de St Martin et une sur le site de l'Ecole Vétérinaire), celles-ci ont fusionné pour former le laboratoire Toxalim.

Rénovation, agrandissement et matériels

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 plates-formes de haute technologie grâce à l'aide de l'Etat, des collectivités territoriales et de l'Europe.

A forte lisibilité 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 toxicologie (science multidisciplinaire étudiant les toxiques et poisons et leurs effets sur la santé humaine ou animale), de participer au développement de cette discipline à l'international, tout en s'inscrivant dans un dialogue actif avec la société.

Toxalim est une unité mixte de recherche rassemblant 200 personnes, dont des enseignants-chercheurs, techniciens et administratifs (Inra, INP-ENVT, INP-EIPurpan, Université Toulouse III Paul Sabatier) dédiés spécifiquement à la toxicologie alimentaire. Elle mobilise les compétences de 11 équipes de recherches (10 sur le site Saint-Martin-du-Touch et une sur le site de l'Ecole Vétérinaire). Toxalim dispose de quatre plateaux techniques.

L'unité toulousaine a bénéficié d'un financement global de 4,364 millions d'euros dans le cadre de Projet Etat-Région 2007-2013 dont 20,62% de la part de l'Inra, 47,23% de la Région Midi-Pyrénées, 11,53% FEDER (Fonds européen de Développement régional) et 20,62% de Toulouse Métropole. Ces financements ont permis la réhabilitation des 4 000 m² de Toxalim avec les nouveaux aménagements.

La réhabilitation est passée par une remise aux normes générale, afin de renforcer la sécurité des lieux et des personnes qui y travaillent. Le réaménagement des bureaux a permis d'en doubler la surface globale. Des locaux spéciaux sous contrôle de température ont permis de créer 3 pièces : une pour le confocal, une pour la cytométrie et 3 salles de culture cellulaire. En tout, 600 m² de surface de laboratoire avec des bureaux adjacents ont été créés.

Pour la plate-forme « M2C » (Microscopie Confocale et Cytométrie), la reconfiguration a bénéficié de l'aménagement d'un bâtiment inoccupé. La surface du plateau EZOP dédié à l'expérimentation *in vivo* a été augmentée, passant de 200 à 350 m² pour les rats...

Deux laboratoires de recherche ont été créés dans d'autres pièces jusque-là non utilisées.

Côté matériel, l'achat d'outils a concerné :
- un orbitrap, pour la plate-forme « Axiom » (Métatoul-Axiom), une nouvelle génération de spectromètre de masse à haute sensibilité pour une utilisation quotidienne. Le matériel initial est utilisé pour la recherche sur les perturbateurs endocriniens et autres toxiques ou autre système cellulaire/organique atteint dans l'organisme. Il s'agit de conforter par ce nouvel achat la plate-forme Axiom (un des 3 partenaires de Metatoul, métabolomique de Toulouse) pour laquelle travaillent 10 ingénieurs techniciens de l'unité. La plate-forme a été accréditée ISO 9001.

- la plate-forme d'expression de gènes baptisée « TRIX » (GeT-TRIX). A partir de l'ADN, il s'agit de purifier et quantifier les ARN messagers afin d'étudier l'expression des gènes objet de l'approche transcriptomique (transcription ADN). L'achat d'un robot a permis de travailler en micropuits allant de 96 à 384 réactions (plate-forme lecture Agilent). Créée en 2012, c'est la plate-forme qui traite le plus de données au sein de l'Inra avec un débit important pour des réponses rapides aux attentes des industriels et chercheurs.

- la plate-forme « M2C » (microscopie confocale et cytométrie). L'achat d'un nouveau microscope confocal à laser permet une visualisation de l'image point par point et donc, en trois dimensions. Il est utilisé pour les épaisseurs de tissus et les mélanges de tissus cellulaires en 3D. Couplé à la biologie moléculaire, il permet l'expression d'une ou plusieurs protéines par fluorescence (visualisation directe). Pour la cytométrie, les cellules en suspension au sein d'un fluide sont marquées en fluorescence directement par expression de gènes couplés à un fluorochrome ou indirectement (noyau avec des agents chimiques et/ou protéines avec des anticorps fluorescents), ce qui permet d'obtenir des informations sur des cellules (taille, cycle cellulaire, expression de protéines) et aussi la composition de différentes populations.

11 équipes complémentaires

L'exposition aux contaminants alimentaires est multiple. Dans ce cadre, Toxalim, créé en 2011 et dirigé par Bernard Salles, s'intéresse aux effets chroniques d'une variété de contaminants chimiques présents dans l'environnement de manière naturelle (mycotoxines...) ou « intentionnelle » (pesticides, nanoparticules...).

Par exemple, 80% de nos aliments sont actuellement transformés. Parmi les additifs, on note l'utilisation de nanoparticules actuellement de trois types :

- argent (anti-bactérien),
- titane (dentifrice, crème, sauce blanche...),
- silice (textures, sauces...).

La recherche actuelle est axée sur les nanoparticules de titane et leur action sur le long terme.



Fête de la Science 2014 : Bernard Salles, Directeur de Toxalim (en bas à droite) et ses équipes accueillent des lycéens dans le laboratoire à St Martin du Touch



Plateforme AXIOM

Les recherches des équipes de Toxalim se répartissent ainsi :

- La détermination des niveaux d'impact de xénobiotiques d'intérêt (médicaments, mycotoxines, contaminants de l'alimentation, perturbateurs endocriniens) sur les organismes, par des approches fonctionnelles, génomiques et analytiques (Equipe 1: TIM; Toxicologie Intégrative & Métabolisme) ;
- L'étude des effets des faibles doses des contaminants seuls ou en associations, par exemple dans le cas des pesticides ; l'identification et la caractérisation de biomarqueurs d'effets ; la mise au point de nouveaux outils de détection en chimie et biologie ; le développement de concepts et outils en bioinformatique pour analyser les données issues de la biologie des systèmes (Equipe 2 : MeX - métabolisme des xénobiotiques) ;
- Les pesticides perturbateurs endocriniens (Equipe 3 : PEP) ;
- L'étude de la physiopathologie et la fonctionnalité de la barrière intestinale (Equipe 4 : NGN - Neuro-Gastroentérologie & Nutrition) ;
- La caractérisation de la toxicité des mycotoxines produites par certains champignons (Equipe 5 : BioToMyc; Biosynthèse & Toxicologie des Mycotoxines) ;
- L'étude des transporteurs ABC impliqués dans la résistance aux xénobiotiques, parmi eux les médicaments vétérinaires, et de leur expression chez les parasites ou les insectes (Equipe 6 : TMR -Transporteurs Membranaires et Résistance) ;
- La mise au point de modèles et méthodes pour l'évaluation de la résistance aux antibiotiques (Equipe 7 : PPM - Pharmacocinétique, Pharmacodynamie et Modélisation) ;
- La génotoxicité et la signalisation intracellulaire induite par des pesticides et toxines bactériennes ; la création de modèles cellulaires pour détecter et analyser la génotoxicité (Equipe 8 : GS) ;
- La cancérogenèse colique produite par la viande rouge et la recherche de moyens de prévention du cancer induit (Equipe 9 : PPCA - Prévention et promotion de la cancérogenèse par les aliments) ;

- La toxicologie moléculaire et cellulaire des xénobiotiques (Equipe 10 : TCMX) ;
- Le développement intestinal et les effets immunotoxicologiques des xénobiotiques (perturbateurs endocriniens, nanoparticules...), avec la période périnatale comme fenêtre d'exposition privilégiée (Equipe E11 : DIXIT).

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 ». Cet effet « paradoxal » remet en cause le calcul des valeurs limites d'exposition, qui repose 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. En effet, des chercheurs de Toxalim ont prouvé qu'une exposition périnatale à de faibles doses de bisphénol A prédispose à une intolérance alimentaire à l'âge adulte. En 2015, la France souhaite faire interdire ce composé (discussions en cours) et les industriels de l'emballage travaillent sur une alternative pour le remplacer.

Concernant les mycotoxines liées aux champignons, un panel d'experts européens, dont ceux de Toxalim, évalue leurs effets toxiques au niveau du cœur, des reins et intestins.

Les scientifiques de Toxalim s'engagent également dans des approches globales en utilisant les technologies d'analyse à haut débit de l'expression génétique et abordent le champ thématique de la nanotoxicologie (impact sanitaire et environnemental des nanoparticules), en étudiant les effets des ►►►



nanoparticules sur l'organisme, en particulier sur le système gastro-intestinal.

Toxalim a également des compétences en mathématiques, statistiques, informatique avec 4 bio-informaticiens et 5 statisticiens.

Par ailleurs, Toxalim est co-animateur pour le pôle de compétitivité Cancer-Bio-Santé sur le thème de « l'alimentation santé ». Dans ce cadre, des liens avec des industriels, des montages de contrats et des journées scientifiques sont réalisés. Le laboratoire a également des liens avec le Pôle Agri Sud-Ouest.

Parmi ses activités, Bernard Salles, Directeur du Laboratoire de Toxicologie Alimentaire, participe au bureau « PA3S » (Aliments Santé Sécurité) afin de monter des projets de recherche pour des labels. Des discussions avec la région, des industriels et des académiques permettent des accords dans ce cadre.

Comme sa ville de prédilection, Toxalim voit la vie en rose ! Ses prochains objectifs sont de continuer à développer la nanotoxicologie et la toxicologie des dérivés métalliques, construire une recherche en épigénétique et poursuivre l'étude de l'impact des contaminants alimentaires sur le microbiote intestinal. L'unité interagit avec d'autres unités de recherche françaises ou étrangères par le biais de contrats de collaboration. A terme, Toxalim entend bien devenir un acteur reconnu en France et en Europe !

M. HASLÉ



François Houllier, Président Directeur Général de l'Inra, Pascal Mailhos, Préfet de la Région Midi-Pyrénées et de la Haute-Garonne

Contact : UMR 1331 - TOXALIM
Laboratoire de Toxicologie Alimentaire
Tél. : +33 5 61 28 51 41 - Fax : +33 5 61 28 52 44
bernard.salles@toulouse.inra.fr
www6.toulouse.inra.fr/toxalim

En Bref

GLAM - détection photonique in situ destiné au diagnostic du cancer

La technologie révolutionnaire GLAM (Glass-Laser Multiplexed Biosensor) permettra aux oncologues de prendre de meilleures décisions de traitement, vers une médecine personnalisée, non invasive et d'un meilleur rapport coût/efficacité. Coordonné par le Centre technologique LEITAT en Espagne, ce projet européen réunira pendant 4 ans des organisations reconnues de toute l'Europe : l'Institut de bio-ingénierie de Catalogne (IBEC) (ES), l'Université de Twente (NL), WizSoft LTD (IL), l'Université libre de Bruxelles ... Unité d'optique non-linéaire théorique (BE), ICFO (ES), le Centre médical de l'Université Radboud (NL), Novellic Doo (SB), Optocap LTD (R.-U.) et Obelis Sa (BE).

Le diagnostic différentiel du cancer s'effectue quotidiennement dans les milieux cliniques pour surveiller les réactions des patients aux traitements administrés. Toutefois, les résultats laissent encore beaucoup à désirer, car la technologie actuelle utilisée pour mesurer les niveaux de marqueurs biologiques est chère et complexe. La plupart des méthodes d'analyse des marqueurs biologiques du cancer utilisent du sang ou des tissus biologiques. Ces biopsies impliquent une analyse dans des laboratoires spécialisés, ce qui présente certains inconvénients : coût élevé, personnel et équipement spécialisés, grandes quantités de matériel biologique, longs délais avant l'obtention des résultats et processus chronophages.

Il y a donc un grand intérêt à pouvoir disposer de nouveaux appareils qui permettent de poser un diagnostic, d'établir un pronostic et enfin d'analyser et contrôler les données plus rapidement et avec précision. Ceci permettrait de prendre sans tarder des décisions avisées, afin d'améliorer le diagnostic et apporter un traitement personnalisé. Le projet GLAM vise à proposer un appareil novateur qui réponde à ces exigences en utilisant des marqueurs biologiques solubles pour permettre un diagnostic et un suivi thérapeutique personnalisés. Plus spécifiquement, le projet GLAM a pour ambition de concevoir et élaborer un nouvel outil de diagnostic capable de détecter des marqueurs biologiques présents dans des fluides biologiques obtenus de façon non invasive, principalement les urines dans le cas des cancers de l'appareil génito-urinaire, afin d'aider les oncologues à prendre de

meilleures décisions thérapeutiques dans une approche de médecine personnalisée.

Ce projet mettra au point un appareil intégré, qui fonctionnera à l'aide de nouveaux biocapteurs photoniques développés dans le cadre du projet et qui se caractérisera par une sensibilité extrême, la simplicité d'utilisation, la portabilité, la possibilité de multiplexage et un faible coût.

Le projet GLAM tire parti de la sensibilité sans précédent des résonateurs laser à microanneau pour détecter les principaux marqueurs biologiques du développement tumoral et du traitement. Ce nouvel appareil permettra une analyse hors laboratoire d'échantillons, dans le cadre d'un traitement personnalisé préclinique et clinique pour des patients atteints d'un cancer de l'appareil génito-urinaire. Point important, grâce à cette technologie GLAM sans équivalent, l'appareil pourra analyser d'autres fluides biologiques et pourrait aussi aider les médecins dans leur prise en charge d'autres maladies sur base des marqueurs biologiques.

Ce projet européen est une conjonction unique de savoirs (physiciens, biologistes, ingénieurs, statisticiens, médecins,...). L'ULB, avec Gregory Kozyreff, Unité d'Optique non-linéaire théorique, va apporter un support théorique sur les aspects optiques du capteur pour optimiser sa sensibilité. Elle va intervenir principalement dans la phase de conception et de démonstration expérimentale en laboratoire. Parallèlement, d'autres équipes vont se pencher sur la manière de fonctionnaliser la surface du capteur par un choix approprié de molécules biochimiques afin de cibler certains bio-marqueurs cancéreux bien précis.

D'autres équipes encore vont étudier les aspects de production à grande échelle et d'encapsulation du détecteur sous une forme aisément manipulable. Enfin, le projet aboutira à l'élaboration d'un prototype qui sera testé en environnement clinique.

Contact scientifique :

Gregory KOZYREFF, ULB, Faculté des Sciences, Unité d'Optique non-linéaire théorique
Tél. : +32 (0)2 650 58 21
Gregory.Kozyreff@ulb.ac.be

ACHEMA 2015
Hall 4.2, Stand B49

Thermostats à bain et à circulation

- Régulation de température ultra-précise
- Télécommande confortable en 6 langues
- Classe de sécurité III/FL (DIN 12876)
- Pompe de refoulement / d'aspiration performante
- Démarrage par calendrier, heure, date, programme
- Calibrage en 5 points pour sonde de régulation
- Interface USB, LAN, RS232, Pt100

-125...+425°C

Les bains transparents en polycarbonate sont compatibles pour une utilisation jusqu'à +100°C. Pour tous les modèles un thermostat à immersion est monté sur un support. Avec un adaptateur de pompe, cette association peut être utilisée pour des applications externes fermées ou ouvertes.

high precision thermoregulation

Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH
Werner-von-Siemens-Strasse 1 • 77656 Offenburg
Téléphone +49 (0)781 9603-0 • info@huber-online.com

www.huber-online.com