

DICL'EAU : Evaluation des effets du diclofénac sur un mollusque gastéropode par des approches transcriptomiques, métabolomiques et macroscopiques couplées.

Depuis le 20 mars 2015, le diclofenac, anti-inflammatoire très largement utilisé (parmi les 12 substances les plus consommées en France (rapport ANSM, 2014), appartient à la liste de vigilance relative aux substances soumises à surveillance à l'échelle de l'Union dans le domaine de la politique de l'eau en vertu de la directive 2008/105/CE. Les anti-inflammatoires représentent 65 millions de boîtes vendues par an (dont 13 millions de diclofenac) pour 2,1% de part de marché. L'objectif de cette liste de vigilance est d'obtenir des données d'écotoxicité de cette molécule afin de faciliter la définition de mesures appropriées visant à lutter contre le risque que présente cette substance. Cette classe de médicaments n'est malheureusement que peu dégradée au niveau des stations d'épuration françaises. Le diclofénac se retrouve donc dans les milieux aquatiques à des concentrations de quelques µg/L et est connu pour se bioaccumuler dans les organismes provoquant des phénomènes de biomagnification au sein des réseaux trophiques. Compte tenu de l'inscription du diclofénac sur la liste de vigilance, Il est nécessaire d'apporter des connaissances sur les effets de cette molécule pour des organismes aquatiques. Bien que les études sur les effets du diclofénac soient encore peu nombreuses, des effets ont été mis en évidence à différents niveaux d'organisation biologique. Ainsi, au niveau moléculaire sont référencés des effets génotoxiques et de stress cellulaire sur mollusque bivalve (*M. galloprovincialis*). Au niveau cellulaire une altération des processus d'osmorégulation a été mise en évidence chez le crabe *Carcinus maenas*. Au niveau des individus des perturbations du développement larvaire, avec une diminution de la taille des larves et une augmentation du taux de malformations ont été mises en évidence chez l'oursin. Les études écotoxicologiques publiées ne mobilisent en général qu'un ou deux niveaux d'analyse dans la caractérisation d'effets de xénobiotiques. Le projet DICL'EAU apportera des informations sur la variation d'expression génétique d'un mollusque gastéropode en réponse à un xénobiotique en corrélant ces effets avec les effets impactant le protéome et le métabolome et les effets à l'échelle macroscopique sur les fonctions cellulaires et physiologiques. Le projet DICL'EAU vise à évaluer la toxicité du diclofénac sur le mollusque gastéropode *Lymnea stagnalis*, par une approche combinant transcriptomique, protéomique, métabolomique (Le métabolome représente l'ultime réponse d'un organisme à une exposition à un polluant, il est le dernier niveau dans l'échelle des études "omiques") et analyse d'effets macroscopiques. Ce projet par son approche multi-échelle permettra de mieux caractériser l'impact et le degré de toxicité de cette molécule et d'identifier de nouveaux biomarqueurs moléculaires utilisables en évaluation de la qualité des milieux.

Description des méthodes mises en œuvre - éléments de calendrier

Tâche 1 : Sélection des gènes et métabolites impliqués dans les fonctions physiologiques choisies (reproduction, croissance, comportement locomoteur, système nerveux).

Tâche 2 : Exposition des organismes au diclofénac à plusieurs concentrations dont la concentration environnementale moyenne et suivi de la reproduction, de la croissance et du comportement des mollusques. Suivi de la modulation de l'expression des gènes (qPCR haut débit) et des métabolites (couplage chromatographie et spectromètre de masse orbitrap à haut-champ).

Tâche 3 : Exposition de la génération F1 des mollusques pour mettre en évidence d'éventuels effets multigénérationnels.

Tâche 4 : Intégration des données par analyse comparée entre les différents niveaux d'information (transcriptomique, protéomique, métabolomique, macroscopique).

Unités d'accueil

Equipe EA 7417 BTSB (Biochimie, Toxicologie des Substances Bioactives) – Institut National Universitaire J.F. Champollion, Albi.

Equipe ContEM de l'UMR 5569 Hydrosociences Montpellier – Faculté de Pharmacie

Le doctorant sera majoritairement localisé à l'INU d'Albi mais devra faire des séjours à la Faculté de Pharmacie de Montpellier pour toutes les analyses de métabolomique.

Ecole Doctorale

SEVAB, <https://www.adum.fr/as/ed/page.pl?page=accueil&site=sevab>

Début : novembre 2018

Date limite de candidature : 18 juillet

Encadrement et Contact

Florence Geret : florence.geret@univ-jfc.fr, 05.63.48.64.05

Hélène Fenet : helene.fenet@umontpellier.fr, 04.67.66.81.85

Requis

Le candidat devra avoir de solides connaissances voire compétences dans les techniques de biologie moléculaire (PCR, qPCR, design de primers) et/ou spectrométrie de masse mais également en biologie cellulaire. Une bonne maîtrise de l'anglais et des statistiques est nécessaire.

Documents à fournir

CV détaillé

Lettre de motivation

Relevé de notes M1 et M2