

**Appel à proposition (AAP)
conjoint Inrae - Inserm 2023
« Exposome et santé »**

L'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) souhaitent faire émerger de nouvelles collaborations entre les équipes des 2 instituts sur le thème de la relation entre exposome et santé.

Le présent appel à proposition (AAP) conjoint s'inscrit dans un objectif de développement d'approches interdisciplinaires permettant de mettre en œuvre des approches systémiques liant expositions et santé. Sa finalité ultime est de renforcer les connaissances à destination des acteurs des politiques publiques nationales et européennes.

Pour Inrae, favoriser une approche globale de la santé par des recherches fondées sur une approche transversale et intégrative constitue l'une des orientations stratégiques de l'Institut à horizon 2030 (Objectif Stratégique 4 : *Favoriser une approche globale de la santé* avec, en particulier, 4.2 : *Pollutions, contaminants et exposome*). Pour l'Inserm, la thématique des approches globales en santé-environnement est aussi identifiée comme prioritaire dans le programme stratégique 2025.

Dans cette perspective, la caractérisation de l'exposition humaine aux contaminants environnementaux, dont ceux issus des systèmes alimentaires, l'identification des effets associés sur la santé et la proposition de leviers de prévention sont identifiées comme des thématiques de recherche importantes à développer conjointement par les 2 instituts.

Grâce à un large panel de compétences scientifiques, les équipes Inrae et Inserm peuvent aborder toutes les voies d'exposition en s'appuyant sur des dispositifs d'envergure :

- Pour le volet caractérisation de l'exposition et des marqueurs d'effet, les 2 instituts ont développé des dispositifs d'envergure pour définir, puis suivre des marqueurs d'exposition et des marqueurs d'effet, notamment l'infrastructure nationale MetaboHub, pilotée par Inrae depuis 2013 en partenariat avec le CEA, le CNRS, l'Inserm et plusieurs universités, qui offre des services de recherche en métabolomique et fluxomique, aux différentes échelles – de la cellule à la population. Les équipes peuvent aussi s'appuyer sur l'infrastructure de recherche France-Exposome portée par l'Inserm et Oniris, qui implique 2 structures relevant d'Inrae, et qui cible la caractérisation de l'exposome chimique ;
- Pour la caractérisation des effets sur la santé, les équipes des 2 instituts peuvent notamment s'appuyer sur des compétences précliniques internes, sur le pilier santé de l'infrastructure de recherche CALIS piloté par Inrae, en partenariat avec l'Inserm et 26 autres partenaires, des modèles et plateformes toxicologiques ainsi que de nombreuses cohortes cliniques et en population s'appuyant sur des collections biologiques.
- Les approches dédiées à l'éco-exposome sont plus particulièrement développées dans le cas des écosystèmes aquatiques, mobilisant notamment les dispositifs expérimentaux de l'infrastructure Inrae LIFE, en particulier la plateforme PEARL de Rennes, elle-même partie prenante de l'infrastructure nationale AnaEE-France, ainsi que les moyens analytiques des unités Inrae de Lyon (Laboratoire de chimie des milieux aquatiques – LAMA de l'UR Riverly) et Bordeaux (Laboratoire Biomarqueurs de l'UR EABX).

1- Priorités scientifiques

Né de la nécessité de mieux comprendre l'influence sur la santé de toutes les expositions auxquelles est soumis un individu au cours de sa vie depuis sa conception, le concept d'exposome rend compte de l'exposition aux agents présents dans l'environnement, dont notre alimentation, et inclut les facteurs psychosociaux. Il trouve son équivalent chez les organismes non-humains via le concept d'éco-exposome. La construction d'une démarche d'évaluation intégrée des expositions, et de leurs effets biologiques et sanitaires, repose sur la complémentarité des démarches à mobiliser et sur la mise en place d'approches interdisciplinaires visant à décloisonner et mettre en continuité les disciplines nécessaires à aborder cette problématique dans son ensemble.

Les priorités scientifiques pour cet AAP sont les suivantes :

Les impacts de santé des pratiques de production et de transformation passent par l'émission de contaminants à potentiel toxique dans l'air, l'eau, l'alimentation et les sols. La question des **expositions des individus et des populations à ces contaminants, celle de la quantification des effets de santé associés, des impacts sociétaux correspondants**, ainsi que l'identification d'interventions politiques ou actions permettant de réduire ces expositions ou mieux gérer ces contaminants, constituent un **enjeu de société important**.

Trois priorités ont été identifiées :

- (i) La caractérisation des **flux de contaminants** depuis les sources vers les différents compartiments environnementaux (plante, animal, eau, air, sol) ;
- (ii) Les **relations entre ces flux de contaminants et les expositions** auxquelles sont soumis divers types de populations – agriculteurs, populations résidentes, populations sensibles (par exemple, les femmes enceintes) ou la population générale – et plus généralement la caractérisation de l'exposome, tel que mis en avant dans le 4^{ème} Plan National Santé Environnement (PNSE4), ainsi que de l'éco-exposome. Au travers de la caractérisation de l'éco-exposome, il s'agit aussi de mieux comprendre la dynamique des contaminants au sein et entre les différents compartiments de l'environnement, pouvant conduire à terme à une exposition humaine. La mise en relation de la mesure de biomarqueurs chez des organismes sentinelles avec leur contamination chimique est une voie privilégiée par divers groupes INRAE, notamment dans le cas des écosystèmes aquatiques. L'un des enjeux des recherches en cours est de pouvoir établir des relations causales entre exposition et effets (via par exemple l'élaboration d'AOP, ou *Adverse Outcome Pathways*), y compris à des niveaux élevés d'organisation biologique (populations, communautés), et en abordant les conséquences fonctionnelles associées (fonctions écologiques, services écosystémiques). Il s'agit aussi de renforcer les connexions entre écotoxicologie et santé humaine. L'intégration de l'effet des facteurs psychosociaux dans ces effets mérite aussi d'être considérée.
- (iii) La **caractérisation et la quantification des effets et impacts sur la santé et les écosystèmes** associés à ces expositions, ainsi que des mécanismes sous-jacents.

Principaux axes de l'AAP

Considérant l'ensemble de ces éléments, en complément des actions existantes, et sans être exclusif, les axes principaux de cet AAP sont les suivants :

- (1) Analyser la dispersion et le transfert des contaminants dans l'environnement et poursuivre la caractérisation des niveaux de contamination induits par les pratiques agricoles et de transformations et conservation alimentaires et les comportements de consommation ;
- (2) Étudier les relations entre flux de contaminants et expositions des populations ;
- (3) Progresser dans le développement des approches mobilisant l'éco-exposome, notamment dans le contexte de la santé humaine ;
- (4) Poursuivre les recherches sur les marqueurs d'exposition externes et internes et marqueurs d'effet ;
- (5) Caractériser et quantifier les effets biologiques et sanitaires et les impacts populationnels de l'exposome, éventuellement en considérant la combinaison des expositions et les effets de la combinaison d'expositions physico-chimiques avec les facteurs psychosociaux.

- (6) Proposer des méthodes de remédiation/prévention et mesurer des gains de santé issus de changements de pratiques agricoles et industrielles de production / transformation / conservation et de consommation qui viseront à limiter les expositions tout au long de la vie ;
- (7) Réaliser des études en lien avec les politiques publiques, par exemple dans le domaine de l'économie de la santé.

Tout travail méthodologique sur chacun de ces axes et sur les outils liés à la caractérisation de l'exposome et ses effets pourra être soutenu. Sont également encouragés les projets entre équipes Inserm et Inrae susceptibles d'être valorisés avec des partenaires et/ou dans le cadre de l'expertise et de l'appui aux politiques publiques.

Les collaborations issues de cet AAP seront explicitées et articulées avec les collaborations déjà effectives au sein des 2 organismes et avec les initiatives existantes et/ou planifiées entre Inrae et l'Inserm, et indépendamment par les deux organismes.

2- Éléments pratiques

Pré-requis : le projet déposé est de type collaboratif, sans que ce soit nécessairement une nouvelle collaboration. Le projet peut ainsi permettre de renforcer ou de poursuivre une collaboration existante mais une attention particulière sera portée aux nouvelles collaborations. Le projet associera au minimum 2 unités de recherche distinctes (y compris 2 UMR Inserm – Inrae) et les complémentarités seront examinées avec attention.

Le comité d'évaluation tiendra compte des critères suivants pour sélectionner les lauréats :

- Adéquation du programme par rapport aux objectifs de l'AAP ; Qualité scientifique du projet ;
- Identification claire des objectifs thématiques avec la présentation de livrables ;
- Considération d'un nombre important d'expositions, d'expositions issues de différents secteurs ou domaines de l'exposome ;
- Caractère novateur, à risque et en rupture par rapport aux approches traditionnelles, et pour lesquels la complémentarité de scientifiques issus des 2 instituts est un atout ;
- Identification claire de spécifications scientifiques et techniques ;
- Identification et pertinence des acteurs et partenaires (rôle de chacun : institutionnels, sous-traitants, partenaires industriels, startups...);
- Positionnement international des équipes ;
- Potentiel de prolongement par des réponses à des appels à projets nationaux ou internationaux ;
- Potentiel de valorisation et d'appui aux politiques publiques nationales et européennes ;
- Description d'une organisation opérationnelle (responsable(s), ETP RH, planning...);
- Évaluation des risques du projet (crédibilité du calendrier, des forces impliquées et du budget demandé).

Comité ad hoc d'évaluation : composition et missions

- 2-3 représentants Inrae et 2-3 représentants Inserm (Instituts thématiques) ;
- Évaluation du dossier écrit ;
- Décision finale de sélection ;
- Analyse à mi-parcours et vérification de la prise en compte d'éventuelles observations et recommandations.

Modalités financières

- 60 à 100 k€ par projet et par an sur une durée de deux à trois ans (maximum), à répartir entre les équipes ;
- Les budgets sont octroyés sur subvention d'Etat (SE) et donc à consommer dans l'année civile. Aucun frais de gestion ne pourra être prélevé ;
- Les dépenses budgétaires peuvent concerner des dépenses de fonctionnement (consommables, petits et moyens équipements, gratifications de stage de trois à six mois - Master, BTS...-), des missions, des activités d'animation, des frais de publications), des prestations de services ;

- Les salaires des personnels permanents et non permanents (hors gratification de stage) ne sont pas comptés dans le coût total du projet ; le cas échéant, des frais de personnels non permanents (hors gratification de stage) pourront être pris en charge.

Dossier de candidature

- Proposition détaillée de 4 pages maximum hors références (formulaire de candidature) ;
- La proposition doit présenter un état de l'art, des objectifs, des verrous technologiques/méthodologiques, des résultats attendus, des caractères innovants / exploratoires, interdisciplinaires, de l'implication de chaque équipe et de la contribution et complémentarité des différents participants ;
- Le CV des porteurs / porteuses des équipes (éventuellement co-porteurs) est à joindre ;
- La proposition doit avoir le visa des DU.
- La proposition est à adresser à par mail à : appel-exposome@sciencesconf.org .

Calendrier

- Lancement de l'AAP : 13 décembre 2022.
- Dépôt des dossiers : 13 février 2023.
- Evaluation et sélection des projets : courant mars 2023.
- Mise en place des équipes-projets et abondement financier : 2^{ème} trimestre 2023.
- Audition de suivi : 1^{er} trimestre 2024.