



## **RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LA STRATÉGIE NATIONALE DE RECHERCHE EN TOXICOLOGIE ET ÉCOTOXICOLOGIE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR)  
Direction Générale pour la Recherche et l'Innovation (DGRI)  
Service de la Stratégie de la Recherche et de l'Innovation  
Secteur *Bio-ressources, écologie, agronomie* (SSRI-A4)**

Ce rapport a été initié dans le cadre des travaux des groupes de concertation sectoriels (GCS) mis en place en juillet 2007 par la Direction Générale pour la Recherche et l'Innovation (DGRI) du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) puis en cohérence avec la réflexion de la DGRI sur la Stratégie Nationale de Recherche et d'Innovation (SNRI) lancée en octobre 2008. Le secteur A4 Bio-ressources, écologie, agronomie, dirigé par Mme Michèle Tixier-Boichard, a, dans un premier temps, dans le cadre des GCS, fait une synthèse de la situation en s'appuyant sur les rapports disponibles en 2007 sur la recherche et la formation en Toxicologie et écotoxicologie<sup>1</sup>. Dans un deuxième temps, le cabinet du MESR a saisi la DGRI pour étudier les propositions du rapport Couty sur la structuration nationale de la Toxicologie et de l'écotoxicologie<sup>2</sup>. La question a été discutée en réunion interservices entre les 4 secteurs du Service de la Stratégie de la Recherche et de l'Innovation (SSRI) principalement impliqués par la problématique Toxicologie-Écotoxicologie, à savoir SSRI-A1 (environnement, planète, univers, espace), SSRI-A2 (énergie, développement durable, chimie et procédés), SSRI-A4 (Bio-ressources, écologie, agronomie) et SSRI-A5 (biologie et santé). Les représentants des autres ministères concernés ont également été consultés. Le DGRI a réuni les dirigeants d'organismes ou leurs représentants pour recueillir leur avis. Il a alors été décidé d'élaborer en premier lieu les éléments d'une stratégie nationale de recherche dans ce domaine, un préalable nécessaire à la mise en place d'une structuration nationale.

A la demande du DGRI, un groupe de travail a été créé pour faire émerger une stratégie nationale en Toxicologie-Écotoxicologie. Sa feuille de route a été validée lors d'une réunion élargie le 17 octobre 2008 rassemblant organismes, DGESIP, DGRI et les représentants des ministères concernés (ministères chargés de l'environnement, de l'industrie, de l'agriculture, de la santé). Ce groupe s'est réuni en configuration plénière (experts et ministères) ou en configuration restreinte (experts et MESR). Le document retrace la synthèse des travaux et échanges réalisés dans le cadre de ce groupe.

Ont participé au groupe de travail, par ordre alphabétique :

Bally René, CNRS INEE (suppléante Mme Cariou Marie-Louise)  
Barouki Robert, INSERM  
Boudou Alain, Université Bordeaux-1 / CPU  
Caumette Pierre, ANR, responsable du programme CES  
Gail Françoise, CNRS INEE  
Garric Jeanne, CEMAGREF  
Givone Pierrick, CEMAGREF  
Hubert Philippe, INERIS  
Marano Francelyne, Université Paris VII, **Présidente du groupe de travail**  
Quemeneur Éric, CEA  
Renaud-Salis Valérie, IRSN  
Stengel Pierre, INRA  
Supervil Sylvie, IRSN  
Toulhoat Pierre, INERIS

Pour les ministères :

Bergeret Pascal, MAAP-DGER  
Lambré Claude, Ministère chargé de la santé-DGS  
Lefevre-Seguin Valérie, MESR-DGESIP  
Mahé Sylvain, MESR-SSRI A4  
Moulin Lionel, MEEDDAT-CGDD  
Nieoullon André, MESR-DGESIP  
Rocca Anna, MESR-SSRI A5  
Tixier-Boichard Michèle, MESR-SSRI A4  
Trepied Louis, MEIE-DGCIS

La DGRI les remercie tous pour leurs participations et leurs contributions.

<sup>1</sup> S. Mahé, **zoom toxicologie-écotoxicologie**, groupe de concertation sectoriel *Biotechnologies, ressources, agronomie* (GCS 4), mars 2008

<sup>2</sup> Mission interministérielle, création d'un pôle national de recherche, d'expertise et de formation en Toxicologie et écotoxicologie, en Rhône-Alpes, à Rovaltain, Edouard Couty, 21 novembre 2007.

## SOMMAIRE

PRÉAMBULE .....	4
1. LES ENJEUX, ELEMENTS DE PROSPECTIVES ET COMPOSANTES DE LA STRATEGIE EN TOXICOLOGIE ET ÉCOTOXICOLOGIE .....	5
<b>1.1. LES ENJEUX SOCIÉTAUX, LES DEMANDES RÉGLEMENTAIRES ET LES ENJEUX DE L'INDUSTRIE</b> .....	5
1.1.1. <i>Les enjeux sociétaux</i> .....	5
1.1.2. <i>Les demandes réglementaires</i> .....	6
1.1.3. <i>Les enjeux de l'industrie</i> .....	8
<b>1.2. LES DEFIS ET ENJEUX DE CONNAISSANCE ET DE RECHERCHE AU NIVEAU NATIONAL</b> .....	10
1.2.1. <i>Identification, caractérisation et métrologie des facteurs de contamination d'origine naturelle ou anthropique</i> .....	10
1.2.2. <i>Les défis de la Toxicologie dans le domaine « santé-environnement »</i> .....	11
1.2.3. <i>Les défis de l'Écotoxicologie</i> .....	11
2. POSITIONNEMENT DE LA FRANCE ET ORGANISATION ACTUELLE DE LA RECHERCHE ET DE LA FORMATION EN TOXICOLOGIE ET ÉCOTOXICOLOGIE .....	13
<b>2.1. ÉTAT DES LIEUX DES FORCES DE RECHERCHE</b> .....	13
<b>2.2. POSITIONNEMENT DE LA FRANCE EN EUROPE ET DANS LE MONDE</b> .....	14
<b>2.3. LES FORMATIONS PROFESSIONNALISANTES, MASTERS ET ECOLES DOCTORALES</b> .....	15
2.3.1. <i>Dans les facultés de pharmacie et les écoles vétérinaires</i> .....	15
2.3.2. <i>Dans les UFR scientifiques, les facultés de médecine et écoles d'ingénieurs</i> .....	15
<b>2.4. LES POINTS FORTS ET LES POINTS FAIBLES DE LA RECHERCHE FRANÇAISE EN TOXICOLOGIE ET ÉCOTOXICOLOGIE</b> .....	16
3. UN DEFI POUR LE 21 <sup>ÈME</sup> SIECLE : STRATEGIE NATIONALE ET STRUCTURATION DE LA RECHERCHE EN TOXICOLOGIE ET ÉCOTOXICOLOGIE .....	18
<b>3.1. LES GRANDS AXES D'UNE STRATEGIE NATIONALE DE LA RECHERCHE EN TOXICOLOGIE ET ÉCOTOXICOLOGIE</b> .....	18
<b>3.2. LES OBJECTIFS D'UNE STRUCTURATION ET D'UNE COORDINATION</b> .....	23
3.2.1. <i>Structuration régionale</i> .....	24
3.2.2. <i>Structuration des Plates-formes et plateaux techniques</i> .....	25
3.2.3. <i>Moyens humains et financiers</i> .....	27
3.2.4. <i>Hypothèses envisagées pour mettre en place une coordination nationale</i> .....	27
ANNEXES .....	29
<i>Annexe 1 : état des lieux des forces de recherche par région</i> .....	29
<i>Annexe 2 : situation actuelle des Masters Pro, Recherche et Ecoles Doctorales en relation avec les pôles régionaux</i> .....	35
<i>Annexe 3 : le pôle national applicatif de l'INÉRIS - UTC</i> .....	37
<i>Annexe 4 : les pôles nationaux à vocation applicative et technologique dans le domaine nucléaire</i> .....	38

## PRÉAMBULE

L'élaboration d'une politique nationale en Toxicologie et Écotoxicologie ainsi que la structuration de la recherche et de la formation dans ce domaine sont des demandes issues du groupe de travail 3 (Environnement respectueux de la santé) du *Grenelle de l'environnement*, reprises au cours de la rédaction du rapport préparatoire au *Plan National Santé-Environnement* (PNSE 2) et par le comité opérationnel « Recherche » dans son rapport du 15 Juillet 2008. Ce sujet a également été considéré comme prioritaire par la Direction Générale pour la Recherche et l'Innovation (DGRI) dans le cadre de la réflexion des groupes de concertation sectoriels (GCS) en Juillet 2007. Les besoins sont mis en évidence notamment par des agences comme l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSeS, regroupement de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, AFSSET, et de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, AFSSA), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et leurs homologues européennes, par les industriels mais aussi par les associations de consommateurs et de protection de l'environnement.

Les préoccupations sont multiples : elles concernent aussi bien les incertitudes sur l'innocuité ou la toxicité des produits chimiques d'utilisation courante (produits utilisés dans l'agriculture, les procédés alimentaires ou la cosmétique) ou émergente (nanomatériaux), que des nuisances physiques (ondes électromagnétiques, rayonnements ionisants). Les enjeux portent sur l'anticipation des nouvelles réglementations pour les activités industrielles (chimie, nucléaire, nanotechnologies, agro-alimentaire, etc.). La contamination chimique des sols, de l'eau, de l'air et de l'alimentation et ses effets potentiels sur l'homme et les écosystèmes font également l'objet de préoccupations chez nos concitoyens. De nombreux produits chimiques sont présents dans l'environnement, souvent en très faible quantité/concentration. Leurs effets à faible dose, combinés et chroniques, sur les écosystèmes et sur la santé humaine sont encore très mal connus et posent de vraies questions en termes de santé publique et d'impact environnemental.

Seule une amélioration des connaissances par la formation et la recherche peut relier ces préoccupations à des faits objectifs, parfois les dissiper et en tout cas fournir aux pouvoirs publics les arguments pour la prévention et la gestion des risques. Il y a urgence à renforcer la Toxicologie et l'Écotoxicologie parce qu'en l'absence de réels progrès dans ces domaines, les règlements protecteurs des consommateurs et de l'environnement comme Reach ne pourront pas être mis en application selon le calendrier prévu.

Une mobilisation de la recherche publique en Toxicologie et en Écotoxicologie est donc nécessaire. La définition des priorités nationales permettra de coordonner la dynamique collective. A cet effet, un groupe de travail restreint (GTR) a été créé le 17 octobre 2008 à l'initiative de la DGRI du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR) afin de faire un état de la situation et des propositions pour une stratégie nationale en Toxicologie-Écotoxicologie. Depuis, la DGRI, dans le cadre de la stratégie nationale de recherche et d'innovation (SNRI), a travaillé sur plusieurs défis de connaissance et défis sociétaux. Le domaine de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie est particulièrement mis en avant par le défi *Sciences de l'Environnement*, mais concerne aussi le défi *Santé*, le défi *Alimentation et eau*, le défi *Ressources Naturelles* et, dans une moindre mesure le défi *Sciences du vivant*<sup>3</sup>.

**Le rôle du groupe de travail est d'identifier les enjeux de recherche et de formation assurant la continuité entre Toxicologie et Écotoxicologie et entre ces disciplines et d'autres disciplines de santé humaine et des sciences de l'environnement.** Un besoin de structuration est apparu évident mais **il est nécessaire, au préalable, de mieux définir le questionnement scientifique commun et les besoins.** C'est sur cette base que pourront être arrêtés les choix en matière de stratégie

<sup>3</sup> Détail de la SNRI à l'adresse :

<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid20797/strategie-nationale-de-la-recherche-et-de-l-innovation.html>

scientifique, de structuration nationale et de mise en réseau des forces de recherche et de formation dans ce domaine.

## 1. Les enjeux, éléments de prospectives et composantes de la stratégie en Toxicologie et Écotoxicologie

Au préalable et dans un souci de clarté, il est utile de définir les champs respectifs de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie tels qu'ils seront considérés dans ce document.

**La Toxicologie** est la science qui étudie les effets des substances toxiques d'origine anthropique, des toxines animales, végétales ou bactériennes et des agents physiques tels que les rayonnements ionisants et les ondes électromagnétiques sur la santé des organismes (homme, animal, végétal). Ceci implique l'analyse des agents toxiques, l'étude de leur voie de pénétration dans l'organisme, la modélisation et l'observation de leur devenir, l'étude de leurs effets, les moyens de les déceler et de les combattre. Cette définition de la Toxicologie est très large et a l'avantage de rapprocher les acteurs de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie. Cependant, pour beaucoup de professionnels dans le domaine, le périmètre de la Toxicologie est plus restreint et correspond à ce que l'on peut appeler la Toxicologie Humaine. Dans ce contexte, le but est de comprendre les mécanismes toxiques chez l'homme ; cela n'empêche pas l'utilisation de modèles biologiques animaux très variés tels que souris, rat, poisson zèbre, nématode, drosophile etc., mais l'objectif ultime demeure de comprendre les effets toxiques chez l'être humain, quelle que soit la nature des agents physiques ou chimiques. Dans ce rapport, la Toxicologie humaine environnementale sera spécifiquement ciblée telle qu'elle a été prise en compte dans le G3 du Grenelle de l'environnement *Instaurer un environnement respectueux de la santé* et dans le rapport préparatoire au PNSE2.

**L'Écotoxicologie** est la science qui étudie le comportement et les effets toxiques d'agents d'origine anthropique sur les écosystèmes, ou bien d'agents de produits d'origine naturelle, dont l'homme modifie la répartition dans les différents compartiments de la biosphère et ceci en fonction de la nature de ces agents, leur concentration dans les milieux et leur rémanence. Ainsi, l'Écotoxicologue étudie les mécanismes et les conséquences écologiques de la pollution à l'échelle des populations et des communautés. Une des spécificités de l'Écotoxicologie est de prendre en compte, outre les polluants eux-mêmes, les différents facteurs abiotiques et biotiques et d'appréhender leurs interactions (e.g. contamination et matière organique, salinité, rayonnement UV, ...). L'Écotoxicologie recouvre aussi des études sur des organismes dans la mesure où la compréhension de ces mécanismes aide à mieux aborder les effets sur les populations et les communautés qui composent les écosystèmes.

Ces définitions de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie mettent en évidence des points communs entre les deux disciplines. Ainsi les études des mécanismes d'action intéressent les deux domaines scientifiques et peuvent constituer un socle de ralliement. A partir de ce socle commun, les deux communautés ont des perspectives plus larges mais assez symétriques. En effet, les Écotoxicologues ont pour objectif de placer leurs travaux dans le cadre des populations et des écosystèmes et se rapprochent ainsi de l'Écologie ; de même les Toxicologues ont souvent pour objectif de placer leurs observations dans le cadre des populations humaines et interagissent fortement de ce fait avec l'Épidémiologie et les Sciences Humaines.

### 1.1. Les enjeux sociétaux, les demandes réglementaires et les enjeux de l'industrie

#### 1.1.1. Les enjeux sociétaux

Il existe une forte préoccupation croissante de la Société vis-à-vis de l'impact des activités humaines sur la détérioration de l'environnement et des conséquences de ses

retentissements sur la santé. Depuis une trentaine d'années, des accidents environnementaux et des crises sanitaires se sont accumulés et ont clairement mis en évidence les relations étroites entre la santé de l'homme et son environnement (environnement général, environnement professionnel, alimentation) avec des conséquences parfois dramatiques d'une mauvaise évaluation du risque sanitaire. Par ailleurs, le développement de nouvelles technologies et les innovations dans les domaines de l'industrie et de la recherche font que des substances nouvelles sont constamment générées et demandent à être évaluées en termes de dangers et de risques. Ces préoccupations ont conduit le gouvernement à créer, il y a 10 ans, deux agences, l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)<sup>4</sup> et l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET)<sup>4</sup>. Cependant la France reste très démunie en experts de haut niveau dans ces domaines où la recherche et la formation sont encore insuffisamment développées<sup>5</sup>.

Des équipes de recherches mieux structurées et coordonnées ainsi que des formations à différents niveaux (licence/master/doctorat, écoles d'ingénieurs, métiers de santé, formation continue/professionnelle) doivent permettre de répondre aux préoccupations sociétales actuelles en matière de Toxicologie, d'Écotoxicologie, et de sécurité (qualité de l'air et de l'eau, sécurité toxicologique des denrées alimentaires, sécurité des environnements professionnels, des écoles, hôpitaux, lieux publics, préservation de l'environnement et de la biodiversité), afin de répondre aux défis liés à la santé de l'homme dans le respect de son environnement.

### 1.1.2. Les demandes réglementaires

#### ➤ Les produits chimiques et le règlement REACH :

En octobre 2005, la Commission Européenne a adopté une proposition pour un nouveau système de contrôle européen des produits chimiques, REACH<sup>6</sup>. REACH oblige le partage des données obtenues par des tests *in vivo*, et préconise l'utilisation des méthodes alternatives à l'expérimentation animale. Dans ce cas, il sera fondamental de vérifier que les tests *in vitro* ont bien une valeur prédictive des effets, à l'échelle d'un organisme entier. Ce règlement inverse également la charge de preuve de l'innocuité des substances ou de la maîtrise du risque, celle-ci appartenant désormais à l'industrie chimique.

La Commission Européenne estime à 2 milliards d'euros sur 11 ans les coûts directs du règlement REACH pour l'ensemble de l'Union Européenne. La majeure partie (60%, soit 1,2 milliards d'euros) de ceux-ci concerne les tests nécessaires, 70% de ces coûts étant supportés par les substances produites en quantité supérieure à 100 tonnes/an<sup>7</sup>. Cependant des bénéfices sanitaires considérables sont escomptés.

#### ➤ Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle :

Le 7<sup>ème</sup> amendement de la directive 76/768/CEE qui régit la mise sur le marché des produits cosmétiques doit conduire en 2013 à l'interdiction de l'utilisation des animaux pour toute évaluation de la sécurité d'utilisation des produits cosmétiques. Il est donc indispensable de développer et de valider des méthodes alternatives à celles qui utilisent l'animal avant cette date butoir d'autant plus que très peu d'entre elles sont actuellement officiellement reconnues. Elles doivent permettre de déterminer une potentielle toxicité

<sup>4</sup> Agences en cours de rapprochement à la demande du ministère de la santé. Ordonnance n° 2010-18 du 7 janvier 2010 portant création d'une Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

<sup>5</sup> Rapport du COMOP *recherche* : la recherche française en Toxicologie est réduite à un petit nombre d'équipes. L'absence d'une communauté structurée de Toxicologues capable de fournir des éléments de connaissance nécessaires notamment à l'évaluation des risques, porte préjudice à la capacité des pouvoirs publics à prendre les mesures de prévention nécessaires à la protection de la santé humaine et de la biodiversité au sein des milieux naturels.

<sup>6</sup> Le règlement REACH (Registration, Evaluation and Authorization of CHemicals) vise à créer une base de données centrale des substances chimiques, produites ou importées à hauteur d'une tonne par an minimum par producteur ou importateur, soit environ 30.000 substances.

<sup>7</sup> Certains auteurs (T Hartung et C Rovida, Nature, 2009) estiment que les coûts seront plus élevés et qu'il ne sera sans doute pas possible d'appliquer Reach selon le calendrier prévu. Ils préconisent un assouplissement des exigences. Il existe donc un risque de voir l'application de ce règlement reportée si de nouveaux tests de toxicité ne sont pas rapidement mis au point.

(corrosion, irritation, allergie...) pour la peau et les yeux ainsi que le passage transcutané et une éventuelle toxicité systémique. L'allergie de contact consécutive à l'utilisation des produits cosmétiques, pathologie dermatologique la plus fréquente, a été ciblée comme thème prioritaire par les instances européennes puisque inscrite à la fois dans le Programme Cadre de Recherche et de Développement Européen en cours ainsi qu'au niveau de l'ECVAM (European Center for Validation of Alternative Methods).

➤ **La directive cadre sur l'eau et la directive sur la qualité de l'air :**

La directive cadre sur l'eau concerne l'ensemble des acteurs publics et privés, gestionnaires et utilisateurs de l'eau (industrie et collectivités locales) et est associée à deux enjeux scientifiques. Le premier concerne le développement, pour de très nombreuses substances, de « normes de qualité environnementales » assurant la protection des écosystèmes aquatiques, jusqu'au consommateur humain. Le second concerne le besoin d'établir le lien entre contamination chimique et « bon état écologique ». Ce sont là deux défis majeurs pour l'Écotoxicologie prédictive.

La directive sur l'air a un enjeu plus faible (assez peu de substances sont concernées) mais parfois critique, comme dans le cas des poussières fines et ultrafines et de la controverse autour du seuil de  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Elle concerne l'ensemble de l'industrie.

➤ **La directive cadre stratégie pour le milieu marin :**

La directive cadre 2008/56/CE établit un cadre d'action communautaire dans le domaine de la politique pour le milieu marin qu'il convient de protéger, de préserver et, lorsque cela est réalisable, de remettre en état. L'objectif final est de maintenir la diversité biologique et de préserver la diversité et le dynamisme des océans et des mers et d'en garantir la propreté, le bon état sanitaire et la productivité. À cet égard, cette directive promeut l'intégration des préoccupations environnementales au sein de toutes les politiques concernées et constitue le pilier environnemental de la future politique maritime de l'Union européenne. Le prolongement à l'échelle nationale se retrouve dans le Grenelle de la mer<sup>8</sup>.

➤ **La directive cadre sur les pesticides :**

Dans le cadre de la refonte de la législation européenne sur l'utilisation des pesticides la Commission européenne a proposé une série de nouvelles dispositions regroupées dans un projet de directive-cadre pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable qui a été adoptée par le Parlement européen en janvier 2009. La directive instaure un cadre pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec un développement durable en réduisant les risques et les effets de ces derniers sur la santé humaine et sur l'environnement et en encourageant le recours à la lutte intégrée contre les ravageurs et à des méthodes ou techniques de substitution. La commission a inclus un objectif de réduction de l'utilisation de certaines substances de 25% en 5 ans et de 50% d'ici 10 ans. Ainsi, il ne s'agit plus uniquement de réduire les risques liés à la dispersion de ces produits mais bien de réduire leur utilisation proprement dite. La commission propose notamment la mise en œuvre de plans d'action nationaux établis par les États membres pour identifier les cultures, activités ou zones les plus exposées aux risques liés aux pesticides assortis d'objectifs à atteindre pour s'attaquer aux problèmes. Elle souhaite qu'aux niveaux européen et national, des programmes de recherche visant à déterminer les effets de l'utilisation des pesticides sur la santé humaine et l'environnement, y compris des études sur les groupes à haut risque soient promus.

➤ **La future directive sol :**

Les sols constituent une ressource non renouvelable et un écosystème à préserver en soi. Ils sont une richesse fondamentale dont dépendent notamment les ressources en eau potable et alimentaires. La préservation et l'amélioration de la qualité des sols sont également essentielles pour une occupation durable du territoire, la biodiversité, les paysages et l'adaptation nécessaire au changement climatique. La proposition de la Commission européenne d'une directive-cadre relative aux sols répond à une

<sup>8</sup> Le livre bleu des engagements du Grenelle de la mer, 10-15 juillet 2009



préoccupation écologique. Il s'agit d'un premier pas vers une protection des sols au niveau communautaire. Elle constitue par ailleurs le lien indispensable entre les différents régimes de protection de l'environnement déjà existants dans le corpus juridique de l'Union Européenne, comme la directive cadre relative à l'eau, la directive relative à la responsabilité environnementale ou encore le règlement REACH évoqués ci-dessus.

### 1.1.3 Les enjeux de l'industrie<sup>9</sup>

Les réglementations ont conduit de nombreux secteurs de l'économie à se préoccuper de l'innocuité, à court et à long terme, de leurs produits manufacturés et de leurs procédés de fabrication. Certains industriels ont été amenés depuis longtemps à inscrire les questions de toxicité et d'impact environnemental dans leur stratégie, alors que d'autres doivent prendre en compte de nouvelles règles de plus en plus strictes. Plusieurs secteurs industriels d'importance stratégique sont concernés :

#### ➤ La filière agro-alimentaire :

Les débats récents sur l'impact des engrais et des pesticides sur les écosystèmes et sur la santé humaine ont été largement repris au *Grenelle de l'environnement* avec une forte demande de diminution, de substitution voire d'interdiction dans certains cas pour les composés les plus dangereux (CMR : Cancérigènes, Mutagènes, Reprotoxiques). Ces préoccupations sont bien illustrées par la crise actuelle du chlordécone dans les Antilles. Cette filière est donc intéressée au premier plan par les travaux de Toxicologie et d'Écotoxicologie. Il en est de même pour les produits de la mer et les ressources d'origine marine, cibles de rejets divers, notamment agricoles.

#### ➤ L'industrie pharmaceutique :

Les effets toxiques secondaires sont à l'origine de l'interruption du développement de nombreuses molécules et du retrait de médicaments mis sur le marché. Le coût économique d'un retrait précoce du marché d'un médicament est considérable et justifie l'investissement de cette industrie en Toxicologie. Cependant, comme le détaille le livre blanc du LEEM<sup>10</sup>, les besoins de cette industrie sont importants notamment dans le domaine de la Toxicologie prédictive, des modèles de toxicité et de leur pertinence, et la recherche de biomarqueurs. Malgré sa forte organisation interne, cette industrie réclame une implication de la recherche publique dans ce domaine. L'histoire de l'implication de l'industrie pharmaceutique en Toxicologie, d'abord orientée vers le réglementaire puis de plus en plus impliquée dans des programmes de recherche (OMIQUES, analytiques et modèles notamment) est intéressante puisqu'elle pourrait préfigurer les évolutions d'autres industries. Il est important de noter que la question de la contamination de l'environnement par les médicaments et leurs dérivés est d'actualité, avec la mise en place des lignes directrices de l'European Medicine Agency pour l'Évaluation du Risque Environnemental des Produits Pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Une forte réflexion est également menée au niveau national avec implication de l'ONEMA (Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux). Ainsi, l'implication de cette industrie ne se limite plus aux aspects toxiques du médicament dans son utilisation thérapeutique, mais aussi à la pollution environnementale liée au rejet des médicaments et de leurs métabolites.

#### ➤ L'industrie du nucléaire :

Le recours aux rayonnements ionisants et l'utilisation de radionucléides sont essentiels dans plusieurs domaines allant de la production d'énergie à la médecine, en passant par la métrologie industrielle. Il s'agit d'un secteur particulièrement encadré sur le plan réglementaire qui a su investir régulièrement en recherche afin d'anticiper les évolutions normatives. La question du traitement des déchets nucléaires ou la conception des

<sup>9</sup> En complément à ce présent rapport de la DGRI, la Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services (DGCIS) du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi a confiée une étude à « Développement et Conseil » sur l'état des lieux de la recherche privée française en Toxicologie et Écotoxicologie.

<sup>10</sup> Innovation santé 2015. Plaidoyer pour les sciences du vivant. Le livre blanc du LEEM recherche, novembre 2007.



nouveaux réacteurs ont induit des nouveaux besoins de connaissance. Au niveau français, des programmes partenariaux entre le CEA, l'IRSN et les divers établissements existent, mais il serait pertinent de les amplifier afin d'aborder les défis les plus ambitieux de la radiobiologie (impact des faibles doses, notamment) et de la Radiotoxicologie (toxicité des composés en mélange, modélisation des transferts dans l'environnement,...).

➤ **L'industrie cosmétique :**

Cette industrie est préoccupée par la toxicité de ses produits depuis longtemps. L'obligation d'arrêter toutes les expérimentations animales en 2013 a stimulé la recherche sur les méthodologies *in vitro* dites méthodes alternatives et leur valeur prédictive. En vertu de l'article L5311-1 du Code de la Santé Publique, l'AFSSAPS a en charge la sécurité sanitaire des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Elle préside la plate-forme française « Méthodes alternatives » dont l'INERIS assure la direction générale et qui a pour objectif de promouvoir les recherches françaises sur les méthodes alternatives<sup>11</sup>. Cette plate-forme fait partie du réseau européen ECOPA (European Consensus Platform on Alternatives, 17 plates-formes nationales). Avec du retard par rapport aux pays du nord de l'Europe et aux USA, les produits cosmétiques sont également apparus préoccupants quant à leur devenir environnemental, de façon similaire aux produits pharmaceutiques. Ils sont regroupés sous la terminologie PPCPs (Pharmaceuticals and Personal Care Products).

➤ **L'industrie chimique :**

Cette industrie se retrouve en première ligne à présent avec l'adoption du règlement européen REACH. Les produits chimiques sont la base de la plupart des produits utilisés quotidiennement. Les produits chimiques, seuls ou en mélange, peuvent représenter des risques pour la santé et l'environnement, et ces derniers sont souvent méconnus par les industriels : pour la très grande majorité des substances chimiques, les informations sur les propriétés, les usages et les risques sont insuffisantes.

L'industrie chimique qui, jusqu'à présent, avait peu investi dans le domaine de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie, se retrouve directement confrontée à ces questions sanitaires et environnementales. Sa préoccupation première est réglementaire. Cependant, les coûts des tests, la perspective d'avoir à abandonner éventuellement des produits rentables et une possible extension de la réglementation, peuvent amener cette industrie à investir plus fortement dans la recherche en Toxicologie/Écotoxicologie. Nous pourrions assister à une évolution similaire à celle de l'industrie pharmaceutique.

➤ **Les industries de pointe et les toxiques émergents :**

Tout développement technologique nouveau introduira des incertitudes qui, à la demande du citoyen, fera l'objet de contraintes réglementaires. Citons par exemple :

- **Les nanomatériaux :** ces matériaux sont des composants de nombreux produits utilisés par le grand public. Certains travaux expérimentaux récents indiquent qu'ils pourraient traverser des barrières biologiques, s'accumuler dans les organes dont le cerveau, et y exercer une toxicité. Ces données expérimentales chez l'animal, qui doivent être confirmées, ont suscité de fortes inquiétudes. De nombreux programmes de recherche internationaux, européens et français sont en cours<sup>12</sup>. Si la toxicité des nanomatériaux est bien confirmée, un investissement important de cette industrie en Toxicologie/Écotoxicologie est à prévoir. L'ensemble du cycle de vie de ces produits devra être considéré, notamment pour prendre en compte le transfert éventuel de leurs produits de dégradation et leur bioaccumulation éventuelle dans les écosystèmes

<sup>11</sup> GIS plate-forme française pour le développement des méthodes alternatives en expérimentation animale, rapport à Madame la Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche : *État des lieux des méthodes alternatives dans le domaine de l'expérimentation animale en France*, janvier 2010.

<sup>12</sup> Un projet NHECD (Nano health-environment commented database), du 7<sup>ème</sup> PCRD de l'UE à hauteur de 1,45 million d'euros étudie la façon dont la toxicité des nanoparticules (la nanotoxicologie) affecte la santé et l'environnement des Européens. Les partenaires du projet souhaitent créer une base de données critique et annotée concernant l'impact des nanoparticules sur la santé, la sécurité et l'environnement. Le coordinateur du projet est le Pr O. Maimon de l'Université de Tel Aviv (Israël).

ou les chaînes trophiques. Les ministères de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de l'Aménagement du Territoire, de l'Économie et de l'Industrie, du Travail, de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Pêche, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, de la Défense et de la Santé, ont saisi la Commission nationale du débat public en mars 2009 pour la mise en place d'une commission particulière en charge de conduire un débat national portant sur les conditions de développement et de régulation des nanotechnologies<sup>13</sup>.

- *Les ondes électromagnétiques* : des effets des ondes électromagnétiques, téléphones portables, antennes, lignes à haute tension,... sur la santé ont été rapportés mais ces travaux sont toujours controversés et les mécanismes demeurent mal compris. Il existe une forte inquiétude du grand public et le *Grenelle des ondes* qui s'est tenu en mai 2009 devrait déboucher sur des préconisations d'organisation et de structuration de la recherche dans un secteur mal représenté en France.

*Une problématique transversale à l'ensemble de ces enjeux est l'impact du réchauffement climatique sur la Toxicologie et l'Écotoxicologie des polluants environnementaux. Cette question importante est encore du domaine des projets et des questionnements. Peu de recherches sont engagées dans ce secteur qui demande une vraie réflexion de stratégie et de programmation, car les facteurs mis en jeu, via des actions et de nombreuses interactions aux niveaux abiotiques et biotiques, nécessitent des approches résolument interdisciplinaires.*

## 1.2. Les défis et enjeux de connaissance et de recherche au niveau national

L'Écotoxicologie et la Toxicologie doivent entretenir des relations fortes. Ces deux champs de recherche, trop systématiquement séparés, notamment en France, ont un grand intérêt à se rapprocher pour partager des concepts, des méthodes et des plates-formes technologiques, sans mettre en cause leurs spécificités. Leurs questions communes concernent les mécanismes d'accessibilité et d'action des agents chimiques, ou de certains agents physiques, sur les organismes vivants et la définition de biomarqueurs pertinents.

### 1.2.1. Identification, caractérisation et métrologie des facteurs de contamination d'origine naturelle ou anthropique

L'identification, la caractérisation et la métrologie des facteurs environnementaux d'origine naturelle ou anthropique susceptibles d'avoir des effets adverses sur l'homme et les écosystèmes est une première étape qui nécessite un investissement fort de la physique, de la chimie et des sciences de l'ingénieur.

La mesure des concentrations dans les différents compartiments abiotiques et biotiques, bien qu'importante et primordiale, ne peut constituer la seule réponse satisfaisante, même si elle est un paramètre de normalisation et de réglementation. L'étude de la spéciation chimique est un préalable à la compréhension des mécanismes de transfert dans les milieux et d'écotoxicité. Les difficultés relèvent des faibles/très faibles concentrations, des interactions avec les autres composés ou encore de leurs propriétés physiques particulières (nanoparticules par exemple). L'étude de la distribution des contaminants chimiques dans les différents compartiments de l'environnement doit permettre d'identifier les différentes sources et de caractériser les processus de transformation qu'ils subissent. De nombreux problèmes subsistent quant à l'application de ces concepts. En effet, les études passent par l'analyse au niveau moléculaire de composés spécifiques et de séries de composés isomères et/ou congénères, souvent très nombreux et fréquemment présents à l'état de traces ou d'ultra-traces (ppb ou ppt), au sein de matrices très complexes (spéciation moléculaire). Il est conjointement important d'étudier les mécanismes de bioaccumulation et de biotransformation, qui conditionnent les phénomènes de toxicité, et d'appréhender les relations entre concentration externe, dose interne et effets biologiques, pour les relier aux effets toxiques (spéciation biologique), ainsi que de développer des modèles prédictifs du comportement d'accumulation et de

<sup>13</sup> Réunion de clôture du débat le 23 février 2010. <http://debatpublic-nano.org/index.html>

toxicité des métabolites (substances pharmaceutiques) ou des produits naturels de dégradation.

### 1.2.2. Les défis de la Toxicologie dans le domaine « santé-environnement »

Il s'agit d'identifier le rôle des facteurs du milieu dans la genèse de multiples pathologies, souvent multifactorielles, telles que les cancers, les maladies neurodégénératives, les allergies ou encore les troubles de la reproduction et du développement. Pour toutes ces pathologies, les effets toxiques des polluants environnementaux, seuls ou en association, sont fortement suspectés en relation avec les autres déterminants de la santé, qu'ils soient comportementaux ou génétiques. Les crises sanitaires des cinquante dernières années se sont développées par manque d'anticipation du danger et des risques associés aux expositions. Il est nécessaire de développer la recherche en Toxicologie dans le domaine de la santé environnementale afin de permettre une démarche de prévention basée sur des données objectives. Une approche nouvelle est nécessaire qui doit intégrer les connaissances fondamentales acquises au cours des 30 dernières années en Biologie cellulaire et moléculaire ainsi qu'en Génétique aux approches classiques de la Toxicologie *in vivo*<sup>14</sup>. La Toxicologie pourra profiter considérablement des méthodes, concepts et modèles de biologie systémique qui connaissent un développement très important. Ceci doit se faire en interface avec les Épidémiologistes du domaine. C'est l'un des objectifs affichés par l'Institut Thématique Multi-Organismes de Santé Publique (ISP)<sup>15</sup>.

En effet, la Toxicologie humaine environnementale a vocation à interagir avec l'épidémiologie environnementale pour passer de l'échelle de l'organisme à celle des populations. Outre des concepts de base, la Toxicologie apporte aussi à l'épidémiologie des méthodes très utiles notamment pour la mise au point de biomarqueurs pertinents. Cette interaction peut se décliner par :

- La mise au point et validation de marqueurs d'expositions ou d'effet spécifiques, intégratifs et persistants ;
- L'amélioration des connaissances des facteurs génétiques, physiologiques ou pathologiques de susceptibilité et de sensibilité des individus. Il devrait en découler une meilleure connaissance des expositions des populations et des déterminants individuels et contextuels des surexpositions ;
- L'exploration toxicologique de cohortes épidémiologiques nouvelles ou existantes ;
- L'approche épidémiologique d'étude de populations humaines chez lesquelles des conditions de surexposition à des toxiques ont été relevées ;
- La Toxicologie clinique : introduction de la réflexion toxicologique et environnementale pour l'exploration des pathologies humaines. Collaboration entre toxicologues et cliniciens sur des projets cliniques et expérimentaux (notamment dans le cadre des CIC et des CRNH).

Dans tous ces cas, la recherche est freinée par l'insuffisance des interfaces entre les différentes disciplines (Toxicologie, Épidémiologie...) et par le déficit en compétences analytiques, statistiques, méthodologiques et informatiques.

### 1.2.3. Les défis de l'Écotoxicologie

A côté de l'étude du comportement et des effets toxiques d'agents d'origine anthropique sur les écosystèmes, il est de plus en plus demandé à l'Écotoxicologie de prévoir les effets de contaminations chimiques ou radioactives en nature, intensité et durée, aux différents niveaux biologiques concernés, des populations aux écosystèmes, et leurs conséquences fonctionnelles. En outre, cette discipline est en interaction avec la Toxicologie humaine

<sup>14</sup> voir *Toxicity testing in 21<sup>st</sup> century*, National Research Council, USA 2007.

<sup>15</sup> L'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (Aviesan : membres fondateurs : INSERM, CNRS, CEA, INRA, INRIA, IRD, CPU et Institut Pasteur) est organisée en Instituts Thématiques Multi-Organismes (ITMO), organes fonctionnels de la coordination des recherches. L'ITMO Santé publique qui intègre les activités de l'Institut de recherches en santé publique (IRES-P) est placé sous la responsabilité d'animation conjointe de l'Inserm et du CNRS.

notamment grâce au concept d'« espèces vigies » ou « espèces sentinelles » qui postule que des affections de la faune sauvage pourraient renseigner des risques analogues pour la santé humaine.

L'Écotoxicologie ne devient véritablement pertinente qu'en étant capable de quantifier et prévoir des impacts sur les populations et les communautés, en particulier les réseaux trophiques, dans les écosystèmes, c'est-à-dire en intégrant les multiples interactions induites par une perturbation toxique. L'Écotoxicologie est, à ce titre, un domaine spécialisé de l'Écologie, sur laquelle elle fonde ses démarches et ses concepts. Elle doit également intégrer la bio-géochimie des substances toxiques qui détermine la composition des milieux et des ressources trophiques, pour comprendre *in fine* les différents niveaux et voies d'exposition dans les écosystèmes.

De nombreux produits chimiques sont présents dans l'environnement, souvent en très faible concentration. Les effets immédiats de chacun de ces produits à des doses importantes sont relativement bien connus et documentés car des études sont conduites pour élaborer les dossiers d'autorisation de mise sur le marché. Mais les effets à faibles doses, combinés et chroniques, sur l'environnement demandent à être précisés. Il convient de soutenir la chimie de l'environnement, à la fois dans l'amélioration des techniques d'analyse, pour observer la dynamique de ces polluants et leur devenir dans les biotopes (concept de biodisponibilité), mais aussi dans la compréhension des phénomènes de bioaccumulation et transferts trophiques, avec par exemple les réactions de biotransformation et d'interaction entre les substances chimiques dans l'environnement et les organismes vivants, y compris les micro-organismes acteurs des processus de biodégradation et de biotransformation des contaminants dans les écosystèmes.

Il faudra notamment développer la modélisation des processus de leur évolution dans les écosystèmes naturels et anthropisés (hydrosystèmes, surfaces agricoles, espaces urbains,...). Pour cela, les interactions entre l'Écotoxicologie et l'Écologie et la Biologie des populations sont à développer<sup>16</sup>. L'Écotoxicologie est en attente d'un formalisme théorique plus fort et peut également apporter une contribution à la validation de théories en écologie. Ce rapprochement est une condition pour dépasser une approche fondée trop souvent sur la seule réponse des organismes sans capacité à expliciter les liens avec des effets sur la structure et le fonctionnement aux niveaux d'organisation supérieurs.

L'expérimentation « multi-échelle » et intégrée ou systémique doit se développer à travers des approches associant expérimentations en micro et mésocosmes, et observations et études de terrain, avec une perspective de modélisation des processus. Les outils expérimentaux ont été souvent utilisés dans le but d'un diagnostic opérationnel en appui à l'expertise, sans les moyens nécessaires à une ambition de généricité dans la représentation des mécanismes écotoxicologiques mis en jeu. La conception de systèmes modèles et de protocoles expérimentaux adaptés au développement de démarches modélisatrices plus explicatives est un enjeu collectif important, voir fondamental.

## **CONCLUSION : Le cœur de l'orientation stratégique : la Toxicologie et l'Écotoxicologie prédictives.**

Pour répondre à la demande publique à l'égard de la protection de l'Homme et de l'Environnement, l'enjeu majeur est d'orienter la Toxicologie comme l'Écotoxicologie vers une démarche prédictive fondée sur la connaissance des mécanismes d'action aux différents niveaux biologiques d'intégration. La question du « multi-échelle » est une problématique similaire pour la Toxicologie et l'Écotoxicologie avec très schématiquement le passage de la cellule à l'organisme pour le premier auquel s'ajoute le passage de l'organisme à la population pour l'autre. De même, la question d'une exposition complexe et des interactions se pose à toutes les échelles, en Toxicologie et Écotoxicologie.

Cette orientation sera déclinée en axes stratégiques après un état des lieux des forces de recherche, des infrastructures, et de l'offre de formation en France.

<sup>16</sup> C'est un des objectifs de l'Alliance pour l'Environnement (AllEnvi - *alimentation, eau, climat, territoires* - dont les membres fondateurs sont : BRGM, CEA, CEMAGREF, CIRAD, CNRS, CPU, IFREMER, INRA, IRD, Météo-France, MNHN).

## 2. Positionnement de la France et organisation actuelle de la recherche et de la formation en Toxicologie et Écotoxicologie

### 2.1. État des lieux des forces de recherche

Dès la mise en place de la directive REACH, la Direction de l'Aménagement et de la Compétitivité du Territoire (DIACT) a fait réaliser un état des lieux dans le domaine de la recherche et de l'expertise en Toxicologie et Écotoxicologie. Le bureau d'étude Van Dijk a réalisé ce travail, qui comprend notamment une analyse bibliométrique que nous avons repris dans le domaine de la Toxicologie. L'organisation actuelle décrite dans le présent rapport reprend des éléments du rapport de la DIACT enrichis par la connaissance du terrain des membres du groupe. Bien que nous souhaitions être le plus complet possible, **cet état des lieux ne prétend pas être exhaustif** mais vise malgré tout à lister les lieux les plus visibles du domaine.

De nombreuses équipes travaillant dans le domaine de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie sont réparties sur l'ensemble du territoire et relèvent de différents organismes. Les forces sont très inégales, aussi bien au niveau quantitatif que qualitatif : ainsi, dans certaines régions, les structures de recherche sont de très petite taille (1 à 3 chercheurs), alors que d'autres sites universitaires regroupent des équipes de plusieurs dizaines de personnes (UMR, UPR, Centres de recherche, ...), surtout dans des régions où il existe des campus universitaires structurés sur des axes thématiques forts et lisibles en fonction du tissu national mais aussi régional, et notamment à forte participation industrielle (présence d'industries de la Chimie, Biochimie-Pharmacie ...).

Un état des lieux détaillé, mais encore hétérogène, figure en annexe pour les forces de recherche ([annexe 1](#)) et pour la formation universitaire ([annexe 2](#)). L'analyse est faite par grandes régions géographiques, en Toxicologie puis en Écotoxicologie. Une proposition de structuration régionale où le terme de « pôle » ne correspond pas à une structuration officielle (i.e. pôle de compétitivité) mais fait référence à une certaine proximité géographique (PRES par exemple) où se retrouve la plupart du temps une offre de recherche, de moyens techniques et/ou de formation importante et visible est proposée.

Pour pallier cette dispersion, des réseaux de laboratoires ayant une orientation thématique ont déjà été constitués et s'appuient souvent sur des unités d'organismes variés, EPIC ou EPST :

- Réseau Antiopes (toxicologie prédictive, coordonné par l'INERIS et ayant reçu un financement en 2009 par le MEEDDEM au titre du soutien au pôle applicatif de l'INERIS),
- Pôle Applicatif Sud-Picardie de Toxicologie et d'Écotoxicologie (INERIS et université de Compiègne, [annexe 3](#)) ;
- ERICHE (chimie et toxicité, coordonné principalement par le CNRS) ;
- Programme transversal de Toxicologie du CEA (Radiotoxicologie, Radiobiologie, et Toxicologie des nanoparticules).
- EMA : Écotoxicologie des milieux anthropisés (Réseau Nancy – Metz)
- CETER Centre d'Écotoxicologie et de Toxicologie (Réseau Rhone-Alpes, Lyon, Grenoble, Chambéry, St-Etienne)
- GDR IMOPHYS («Intégration de réponses MOLéculaires et PHYSiologiques aux contaminants chimiques en milieu côtier» ; financé par IFREMER) reconduit et élargi à l'international (en lien avec le Québec) avec le GDR EXECO («EXposition aux contaminants et effets Ecotoxicologiques le long du CONTinuum milieu continental-milieu côtier» ; financé par IFREMER) (Bordeaux, Brest, Le Havre, INRA, IFREMER).
- IREST, Institut de Recherche sur l'Environnement, la Santé et le Travail (Université de Rennes I, Université Antilles-Guyane, EHESP, CHU, Rennes et

- Pointe-à-Pitre).
- Réseau SCALE au CPER de Normandie

Le nucléaire est une spécialité française reconnue qui fait l'objet d'un fort pilotage central. Deux EPIC rassemblent l'essentiel des forces dans ce domaine ([annexe 4](#)) : le CEA qui est fortement positionné dans le domaine de la radiobiologie et de l'étude des mécanismes, tandis que l'IRSN poursuit des recherches, à vocation opérationnelle, sur les effets biologiques potentiellement induits sur les écosystèmes et l'homme lors d'expositions chroniques à de faibles niveaux de contamination. Il existe un fort couplage avec les initiatives régionales (e.g. nano en Ile-de-France et en PACA).

## 2.2. Positionnement de la France en Europe et dans le monde

Même si la Toxicologie est généralement plus faible que les disciplines les plus en vue, certains pays européens ont réussi une structuration en plusieurs centres ayant une masse critique suffisante. C'est le cas des Pays-Bas, du Royaume-Uni, de l'Allemagne, et de manière plus générale des pays nordiques. Dans certains de ces centres, qui peuvent être des instituts, le privé joue un rôle important, par exemple le RIVM-National Institute for Public Health and the Environment est très lié au TNO- Nutrition and Food Research Institute aux Pays-Bas, et l'Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) à la Heinrich-Heine-Universität de Düsseldorf est associé à un Fraunhofer Institut en Allemagne. Plusieurs de ces centres se préoccupent d'Écotoxicologie et de Toxicologie. Aux États-Unis le NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) et le NIOHS (National Institute for Occupational Health and Safety) mais également la FDA (Food and Drug Administration) ou l'EPA (Environmental Protection Agency) jouent un rôle structurant. Certains centres universitaires très renommés ont une vision très large de la Toxicologie (par exemple Centre de Toxicologie moléculaire de Vanderbilt, Nashville, Tennessee). Des programmes nationaux existent en Toxicogénomique notamment. Par rapport à ces pays, la Toxicologie française paraît moins coordonnée et comprend moins d'équipes de pointe qui par ailleurs sont de plus petite taille. Dans une série d'éditoriaux en 2007-2008 dans la revue « Chemical Research in Toxicology », des toxicologues analysent la situation de la recherche en Toxicologie dans leur pays<sup>17</sup>, et les conclusions, sont assez proches des constats faits dans le présent rapport. Par ailleurs, ce même journal résume en quelques revues générales les grandes orientations de la Toxicologie, notamment telles qu'elles sont perçues par nos confrères américains<sup>18</sup>.

Il ne faudrait pas oublier dans cet inventaire les agences réglementaires qui jouent un grand rôle en matière d'induction de programmes de recherche et de formation, ainsi qu'en matière de débouchés professionnels. La France n'héberge aucune agence internationale dans le domaine. L'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA) qui gère les procédures d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restriction relatives aux substances chimiques (REACH) est basée à Helsinki, l'Agence européenne des produits de santé (EMA) est elle basée à Londres.

**Interaction avec l'Europe.** Une réorganisation de la Toxicologie-Écotoxicologie française doit être cohérente avec l'organisation et les actions incitatives européennes. Dans ce cadre plusieurs actions sont pertinentes pour la Toxicologie :

7<sup>ème</sup> PCRD : les domaines de programmation (priorités) sont séparés pour l'environnement, l'alimentation, la santé (à noter l'initiative technologique conjointe « Innovative Medicine Initiative-IMI ») et les nanotechnologies. La Toxicologie et l'Écotoxicologie sont présentes dans ces quatre domaines. Des équipes françaises participent à des programmes européens notamment dans les domaines des perturbateurs endocriniens, des méthodes alternatives et des nanomatériaux.

<sup>17</sup> Voir par exemple la situation en Italie dans le numéro d'Avril 2008, et le rapport sur la Toxicologie et l'Écotoxicologie en Suisse.

<sup>18</sup> Rapport du NRC *Toxicity testing in 21<sup>st</sup> century*, National Research Council, USA 2007. Toxicology for the twenty-first century, Thomas Hartung, Nature, 460, 208-212.



Les méthodes alternatives à l'expérimentation animale sont suivies par la plate-forme européenne ECOPA et le centre de recherche conjoint de l'ECVAM pour la validation des méthodes alternatives. En France, le GIS « Méthodes alternatives à l'expérimentation animale » a pour mission d'inventorier, organiser et structurer l'expertise française dans ce domaine.

L'Europe a mis en place plusieurs agences d'évaluation des risques par grands domaines d'application : EFSA pour la sécurité sanitaire des aliments, ECHA pour les risques chimiques.

Le CEA et l'IRSN jouent des rôles clefs dans l'organisation de la recherche en radiobiologie au niveau européen, notamment en assurant le pilotage de projets majeurs dans le domaine du risque sanitaire ou environnemental. A titre d'exemples, on peut citer le projet RISC-RAD (CEA Fontenay-aux-Roses) qui abordait la question de l'estimation du risque lié à l'exposition aux faibles doses de rayonnements ou le projet ERICA (IRSN Cadarache) qui traitait du risque environnemental pour les contaminants ionisants.

Le Comité Euratom de l'Union Européenne a chargé en 2008 un groupe de représentants à haut niveau (HLEG) de proposer, pour les vingt ans à venir, une feuille de route de la recherche européenne sur les effets sanitaires des faibles doses de rayonnements ionisants. La plate-forme européenne MELODI (Multidisciplinary European Low Dose Initiative) a été créée pour répondre à ces enjeux et les deux institutions françaises figurent en bonne place dans la liste des animateurs (BfS-Allemagne, CEA-France, IRSN-France, ISS-Italie, STUK-Finlande).

Le CEA souhaite également jouer un rôle moteur en Europe dans le domaine de la Toxicologie des nanomatériaux. Fort de son rôle de coordonnateur du projet Nanosafe 2, il pourrait se positionner dans les domaines de l'expologie (caractérisation et mesure, biocinétique...) et du traitement des contaminations.

## 2.3. Les formations professionnalisantes, masters et écoles doctorales

### *2.3.1 Dans les facultés de pharmacie et les écoles vétérinaires*

L'enseignement de la Toxicologie entre obligatoirement dans la formation initiale des pharmaciens et des vétérinaires de sorte que les chaires professorales de toxicologie, associées à des enseignements de niveau deuxième cycle généralement centrés sur la Toxicologie du médicament, se trouvent traditionnellement dans les facultés de pharmacie. Le contenu de l'enseignement est plutôt descriptif avec certains aspects mécanistiques. Il porte sur la Toxicologie générale (toxicité aiguë et chronique, génotoxicité et cancérogénèse, méthodes d'évaluation...), la Toxicologie systémique (toxicité vis-à-vis des principaux organes), la Toxicologie analytique, le métabolisme des xénobiotiques et leur devenir dans l'organisme. Des unités d'enseignement (UE), optionnelles ou obligatoires selon la spécialisation, abordent l'Écotoxicologie, la Toxicovigilance, l'Hygiène et les aspects réglementaires. Dans les facultés de pharmacie, le nombre d'enseignants de Toxicologie s'est réduit dans les dernières années, et la reconnaissance de fait de la discipline y faiblit. Dans une spécialité où la recherche a été peu soutenue pendant longtemps et dont les opportunités de publications dans des revues généralistes à fort facteur d'impact sont plus limitées que dans d'autres disciplines plus fondamentales, le recrutement d'enseignants-chercheurs n'est pas facilité et le vivier d'enseignants-chercheurs de niveau international est actuellement insuffisant.

Dans les écoles vétérinaires, les heures d'enseignement en Toxicologie ont diminué. La formation comporte un enseignement théorique comparable à celui de pharmacie. Cependant, la formation à l'anatomopathologie animale y est traditionnellement privilégiée et particulièrement appréciée dans l'industrie pour la Toxicologie réglementaire. L'enseignement pratique concerne surtout la Toxicologie clinique (intoxications par les phytosanitaires, plantes toxiques et venins).

### *2.3.2 Dans les UFR scientifiques, les facultés de médecine et écoles d'ingénieurs*

Dans les premières années d'études universitaires, la Toxicologie est officiellement absente en médecine et dans les cursus scientifiques. En médecine, la Toxicologie n'est



pas individualisée en tant que telle mais répartie à travers une activité de Toxicologie clinique dans différentes disciplines (réanimation, médecine légale, médecine du travail). Cependant des enseignements de Toxicologie et d'Écotoxicologie se sont développés, au cours des dernières années dans le secteur scientifique des universités et dans les écoles d'ingénieurs ou IUP (Instituts Universitaires Professionnels). Ces enseignements, que l'on trouve principalement au niveau master, entrent généralement dans des cursus plus larges centrés sur l'environnement et/ou la sécurité sanitaire. Ils visent à compléter une formation plus généraliste. Peu de spécialités de masters « recherche » ou « professionnel » sont dévolues complètement à la Toxicologie et à l'Écotoxicologie. Cette situation rend peu lisible l'offre de formation du secteur qui s'adresse, en second et troisième cycle, aux médecins, pharmaciens, vétérinaires, scientifiques et ingénieurs. Il existe également, à côté des diplômes nationaux, des formations universitaires telles que des DU (Diplôme d'Université) ou DIU (Diplôme Inter Universitaire) proposées essentiellement par les facultés de Médecine ou de Pharmacie. Ces dernières sont surtout utilisées dans le domaine de la formation continue.

L'état des lieux des masters et écoles doctorales est détaillé en [annexe 2](#).

L'enseignement de la Toxicologie est donc très diversement dispensé et dépend des forces de recherche dans les universités sauf en ce qui concerne la Toxicologie alimentaire essentiellement abordée dans les écoles d'ingénieurs (ENSA Toulouse, ENSBANA de Dijon, ENSCPB Bordeaux, AgroParisTech).

#### **Remarques générales sur l'offre de formation :**

*Pour les masters recherche et professionnels, les débouchés professionnels actuels de toxicologues, surtout dans l'industrie et les agences sanitaires, permettent d'absorber les flux de scientifiques de niveau bac+5, pharmaciens, médecins ou vétérinaires. Néanmoins, la demande risque de s'accroître pour permettre une meilleure sécurité sanitaire des populations (Toxicologie réglementaire et produits industriels, agences de sécurité sanitaire, Toxicovigilance, application du règlement européen REACH) et pour faire face aux nouveaux enjeux de la réglementation. La formation dispensée par les Universités (facultés de pharmacie et de sciences) et les Écoles Nationales Vétérinaires semble considérée par les industriels comme étant de bonne qualité. Sur le fond, l'industrie souhaite engager des cadres immédiatement opérationnels : dans cette perspective, elle souhaite que l'enseignement aborde également de façon approfondie les aspects pratiques de la Toxicologie réglementaire, incluant la mise en forme de protocoles internationaux, la rédaction de rapports tels que ceux devant être présentés aux autorités d'enregistrement et la mise en œuvre des Bonnes Pratiques de Laboratoire.*

Il est à noter que tous les pôles régionaux répertoriés n'ont pas développé de formations spécifiques en Toxicologie et Écotoxicologie. Ceci conduit les étudiants à quitter leur université d'origine pour s'inscrire, le plus souvent au niveau master 2, dans l'université qui propose une offre de formation clairement affichée dans ce domaine. Par contre, les laboratoires proposant des stages, en particulier pour les masters recherche, sont répartis sur l'ensemble des pôles. Une solution efficace à court terme serait de mutualiser des formations à l'échelle des différents pôles capables d'assurer une structuration des activités de recherche et, conjointement, de formation.

La triple formation, thèse, post-doc et formation professionnelle impliquant des études de cas mais aussi des stages de haut niveau à l'étranger devrait être renforcée, au moins au niveau européen, afin d'acquérir une maturité suffisante pour défendre les dossiers auprès des agences européennes et internationales.

## **2.4. Les points forts et les points faibles de la recherche française en Toxicologie et Écotoxicologie**

### **Les forces et les opportunités**

Des équipes provenant d'horizons disciplinaires

### **Les faiblesses reconnues**

Une masse critique rarement atteinte avec une

Les forces et les opportunités	Les faiblesses reconnues
différents leur conférant une diversité culturelle source de richesse qui pourrait être mieux exploitée.	forte dispersion géographique, et thématique (travaux mono et interdisciplinaires).
Des expertises et compétences reconnues au niveau international pour un certain nombre de groupes, en particulier au niveau européen, mais qui concerne des équipes ou des individus, pas la collectivité nationale du domaine.	Le manque d'experts. Un problème vaste qui tient à la fois au déficit de fluidité entre les métiers de chercheurs et d'experts, à la répartition nationale des compétences et à la promotion de cette filière par la formation.
Une prise de conscience globale du fait que la Toxicologie, au sens large, est à la fois une impérieuse nécessité et une formidable opportunité de développement.	Un cloisonnement disciplinaire toujours d'actualité malgré une évolution due aux programmes interdisciplinaires développés par l'ANR (le programme CES permet une collaboration étroite entre les physico-chimistes de l'environnement, les toxicologues et les écotoxicologues) et le Ministère de l'Environnement.
La tradition française en physiologie expérimentale qui s'appuie sur la perturbation des systèmes biologiques pour l'étude de la fonction. Il s'agit d'un atout pour dépasser le stade d'une Toxicologie descriptive et analytique, et aller vers une approche systémique et prédictive.	Le manque de mutualisation des outils analytiques (par exemple la mutualisation des écotoxicotrons, des plates-formes dédiées aux « omiques » plus spécialement affectées à la Toxicologie, des plates-formes d'imagerie) d'où une demande forte de création de plates-formes incluant des hôtels à projets.
La mise au point et l'utilisation de modèles cellulaires humains est un des points forts de la recherche française en Toxicologie.	Une faible lisibilité au niveau international qui peut devenir un handicap dans le développement des nouvelles méthodes d'évaluation et des nouveaux règlements.
La bibliométrie classe la France en 4 <sup>ème</sup> position derrière les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Allemagne.	Une absence d'alliances et d'actions internationales (bilatérales ou plus). Une insuffisante exploitation des cohortes en épidémiologie.

Les acquis	Les points à renforcer
<b>Chimie analytique</b> Spécialité largement répartie sur le territoire mais avec quelques sites forts. On peut distinguer des sites de recherche de nouvelles méthodologies analytiques et des sites comprenant des plates-formes de biomonitoring très utiles pour la recherche de biomarqueurs et de métabolisme.	
<b>Métabolisme des xénobiotiques</b> Abordé d'un point de vue biologique par des unités de l'INSERM, l'INRA et le CEA. Ces équipes ont évolué vers la pharmacogénétique ou les études de biodisponibilité.	
<b>Modélisation</b> C'est un domaine essentiel pour la Toxicologie et l'Écotoxicologie prédictive.	
<b>Génotoxicologie</b> Il s'agit d'un domaine d'excellence au niveau national. Plus de trente équipes sont impliquées ; la plupart dans des approches très fondamentales (mécanismes de réparation, cancérogénèse, etc.), certaines abordant des aspects plus appliqués (diagnostic, thérapeutique).	
<b>Signalisation par les xénobiotiques</b>	
Le renforcement qualitatif et quantitatif de cette discipline est très important pour la Toxicologie, l'Écotoxicologie, l'Épidémiologie. Plusieurs projets de regroupement sont en cours (région parisienne et Lyon). L'étude des processus physico-chimiques modifiant la biodisponibilité des contaminants est également à renforcer dans un cadre pluridisciplinaire.	
Sur le plan chimique et biochimique, très peu d'équipes abordent encore ces aspects notamment au CNRS et au CEA. Le renforcement de cette orientation semble nécessaire.	
Le développement de ce domaine est insuffisant en France.	

Les acquis	Les points à renforcer
Thématique abordée par plusieurs équipes de l'INSERM et de l'INRA notamment. Ces équipes utilisent les techniques haut débit à la recherche de nouveaux mécanismes et de nouvelles cibles.	
<b>Biologie cellulaire, moléculaire et génomique</b>	
Principalement recherche de nouveaux modèles cellulaires (INSERM, INRA, CEA, CNRS, Universités). Il faut souligner l'importance de l'utilisation des concepts et des outils de la Biologie moléculaire et de la Génomique dans les études écotoxicologiques.	Les concepts et les outils de la Biologie moléculaire et de la Génomique ont une forte potentialité de couplage entre les recherches en Toxicologie et en Écotoxicologie qui restent à mettre en œuvre. En matière d'écotoxicologie, les tests biologiques conduits en eaux de mer sont quasi inexistant. Un investissement s'avère nécessaire afin de prendre en compte les comportements spécifiques des molécules en milieux marins.
<b>Pluridisciplinarité</b>	
Au cours des dernières années les différents programmes (SET de l'AFSSET, SEST puis CES de l'ANR, PNETOX du MEEDDM, ECODYN inter-organismes, ToxNuc du CEA-inter-organismes, programme européens,...), l'existence de GDR ont permis l'initiation de la pluridisciplinarité indispensable à la problématique de l'Écotoxicologie et de la Toxicologie.	La « co-construction » de projets ambitieux est encore insuffisante. L'élargissement vers les autres disciplines doit être renforcé, surtout avec la Chimie, l'Épidémiologie et les SHS (par exemple la notion d'acceptabilité ne peut être traitée dans son ensemble sans une approche SHS).
<b>L'expérimentation « multi-échelle »</b>	
Les travaux qui ont permis d'associer expérimentations en laboratoire et études de terrain ont apporté des ouvertures nouvelles dans l'analyse interprétative des mécanismes, dans la représentativité des résultats et, dans certains cas, dans la mise en œuvre de démarches modélisatrices.	Disponibilité des dispositifs d'observation et d'expérimentation adaptés qui peuvent contribuer à structurer les 2 communautés scientifiques. Identification de sites de suivi à long-terme tels que des sites ateliers.
<b>Demande sociétale</b>	
Il est à noter qu'à partir de questions à vocation très finalisée, des progrès dans la connaissance (traduits en publication dans de bonnes revues) ont été réalisés.	Traduire en questions de recherche effectives les demandes sociétales telles qu'exprimées au Grenelle de l'environnement par exemple.

### 3. Un défi pour le 21<sup>ème</sup> siècle : stratégie nationale et structuration de la recherche en Toxicologie et Écotoxicologie

#### 3.1. Les grands axes d'une stratégie nationale de la recherche en Toxicologie et Écotoxicologie

Le groupe de travail, au cours de ses discussions, a réaffirmé que l'Écotoxicologie et la Toxicologie doivent entretenir des relations fortes. Les deux communautés, trop souvent séparées, ont un grand intérêt à se rapprocher pour s'enrichir mutuellement, partager des concepts, des méthodes et des plates-formes technologiques, sans remettre en cause leurs spécificités. Les questions communes identifiées concernent les mécanismes d'action des agents chimiques, ou de certains agents physiques, sur des organismes vivants et la définition de biomarqueurs pertinents.

La stratégie de recherche doit répondre à la forte demande sociétale exprimée au niveau national lors du Grenelle de l'environnement et au niveau européen par des directives de grande envergure comme Reach. C'est pourquoi la recommandation du groupe est **d'aboutir à une Toxicologie/Écotoxicologie prédictive fondée sur la connaissance des mécanismes d'action aux différents niveaux biologiques d'intégration**. La

modélisation des phénomènes biologiques en jeu, et son développement est également un point majeur du développement d'une Toxicologie-Écotoxicologie prédictive.

Cinq axes peuvent ainsi être identifiés pour développer une approche prédictive :

➤ **Identifier, caractériser et quantifier la contamination, la mesure chimique et biologique**

La Toxicologie et l'Écotoxicologie s'appuie sur la mesure chimique et biochimique pour comprendre et interpréter des processus de toxicité, à des échelles variées depuis la cellule jusqu'à l'écosystème. Il est nécessaire de renforcer les recherches visant au développement et la validation de techniques analytiques, de capteurs et de biomarqueurs applicables à différentes matrices (solide, liquide, biote) et sur des micro échantillons (matrices vivantes notamment). Il est devenu indispensable de s'orienter vers des méthodes de criblage moléculaire non dirigées, en raison de la diversité des contaminants. Leur identification nécessite de disposer de moyens analytiques très performants couplés à des outils de diagnostic de toxicité potentielle, car l'analyse chimique seule ne suffit pas. L'intérêt d'un tel couplage réside dans la complémentarité des tests biologiques/toxicologiques permettant de balayer un large spectre d'effets toxiques potentiels et de la caractérisation chimique approfondie possible grâce aux différents moyens analytiques modernes, notamment via les méthodes de couplage (séparation/quantification)<sup>19</sup>. Les techniques analytiques sont essentielles pour une exploitation complète des nombreuses cohortes épidémiologiques. Il y a un manque évident dans ce domaine en France et il est nécessaire d'augmenter les capacités de dosage et de renforcer ou de créer des plates formes capables de mettre au point des dosages notamment à partir de faibles quantité d'échantillons biologiques. Outre les développements nécessaires pour le dosage de polluants et de leurs métabolites, les méthodes analytiques sont essentielles dans le domaine des « OMIQUES ».

➤ **Caractériser l'écodynamique des contaminants dans les milieux, leur biodisponibilité et leur transfert le long de réseaux trophiques jusqu'à l'homme**

Il s'agit d'étudier le devenir des contaminants dans tous les types de milieux (air, eau/sédiment, sol), notamment les processus de transformations chimiques biotiques ou abiotiques prenant en compte les processus biogéochimiques et le rôle des communautés microbiennes dans les biodégradations et biotransformations, les mécanismes de spéciation chimique (formation de complexes inorganiques ou organiques sous forme dissoute, colloïdale ou particulaire), les processus de transfert et de dispersion de l'échelle locale à l'échelle globale, ... Tous ces processus conditionnent la notion fondamentale de biodisponibilité, c'est-à-dire d'interaction et/ou d'absorption à la surface des barrières biologiques (revêtement cutané, épithélium branchial ou pulmonaire, paroi stomacale et épithélium intestinal,...) selon les différentes voies d'exposition des êtres vivants. Les interactions des contaminants avec ces barrières plus ou moins complexes (simple membrane plasmique ou structures épithéliales spécialisées) peuvent représenter un premier niveau d'impact toxique (modification de la fluidité des membranes avec perturbation des échanges ioniques, dégradation partielle ou totale des membranes conduisant à la mort cellulaire, ...), mais également entraîner le transport de ces contaminants dans les différents organes au sein de l'organisme. Il s'agit alors d'étudier les mécanismes de biodégradations et de biotransformations par les communautés microbiennes dans les écosystèmes, qui conditionnent d'une part les phénomènes de toxicité des produits de transformation pour les organismes et micro-organismes eux-mêmes, et d'autre part les capacités de transfert des contaminants les plus rémanents le long des réseaux trophiques. En fonction du potentiel de bioamplification de ces substances, un risque majeur pour les organismes en fin de chaîne et notamment pour l'homme peut être attendu et doit être documenté. Un effort considérable est à apporter

<sup>19</sup> L'importance de telles approches intégrées est bien illustrée par la crise qui frappe la filière ostréicole du Bassin d'Arcachon qui voit ses huîtres interdites à la commercialisation suite à des biotests positifs (test souris) mais dont la toxicité reste d'origine inconnue.

également à la recherche des métabolites des substances biotransformées par les organismes et les micro-organismes et à la caractérisation de leur toxicité.

Cet axe est résolument pluridisciplinaire et nécessite de mobiliser des compétences en Chimie, Physico-chimie, Géochimie, Microbiologie, Biologie, Physiologie, Écologie.

➤ **Analyser les mécanismes toxiques dans le domaine des faibles/très faibles doses, des mélanges et des effets chroniques qui en résultent**

Les études au niveau cellulaire et moléculaire permettent de caractériser les mécanismes fondamentaux des processus de toxicité, tandis que celles développées à des niveaux d'organisation plus élevés (populations, communautés et biocénoses) offrent une meilleure représentativité des processus complexes se déroulant en milieu naturel. La complémentarité de ces approches, développées conjointement en laboratoire et sur le terrain, garantit une meilleure compréhension des atteintes toxiques des contaminants pour l'environnement et l'homme. Un des défis actuels est d'aborder ces atteintes toxiques à de faibles voire très faibles doses, dans des conditions chroniques d'exposition, ainsi qu'en présence d'autres contaminants sous forme de mélanges complexes soumis à l'influence de facteurs environnementaux variables dans l'espace et dans le temps.

Un autre défi est l'appréhension des mécanismes qui conditionnent la toxicité des polluants chimiques tout au long du cycle de vie des espèces (certains stades étant plus sensibles que d'autres et de façon variable selon les polluants), dans une logique transgénérationnelle et à différents niveaux d'organisation biologique. Cette problématique est actuellement au cœur des questions sur l'augmentation de certaines pathologies dans lesquelles on suspecte des facteurs environnementaux (voir 1.2.2 et 1.2.3). Elle est très complexe et peut être abordée par l'étude des interactions entre les grandes voies de toxicité et le développement de modèles pertinents. Elle se démarque de l'approche toxicologique traditionnelle (relation dose-effet) dans la mesure où elle implique la compréhension de modulations physiologiques qui ne se manifestent pas par une toxicité à court terme mais qui peuvent entraîner des pathologies et /ou des changements d'équilibre de populations sur le long terme. Elle demande d'intégrer les connaissances les plus récentes sur les réseaux de gènes et la biologie systémique ainsi que l'amélioration des dispositifs d'observation. L'analyse des mécanismes de toxicité à moyen/long terme représente un véritable enjeu scientifique, face à la question de l'impact de faibles doses d'exposition et des contaminations multiples sur tout un cycle de vie.

➤ **Intégrer la diversité biologique à l'évaluation de l'impact toxique**

Le défi d'une Écotoxicologie prédictive est de préserver la diversité spécifique et fonctionnelle des écosystèmes, et d'aborder le nouveau champ de recherche d'une « écologie sous stress chimique ». Ce défi impose en particulier d'aller au delà de l'acquisition de données d'effet sur les modèles de la Toxicologie environnementale et de comprendre les différences de sensibilité interspécifiques aux substances chimiques, au niveau individuel et populationnel, qui vont dépendre de leur phylogénie et de leur biologie (morphologie, traits d'histoire de vie, physiologie). Il s'agit de développer les connaissances sur les mécanismes toxiques et leurs cibles biologiques, les mécanismes de sensibilité des populations, ainsi que des indicateurs d'exposition et d'effet qui tiennent compte de cette diversité spécifique et fonctionnelle. Les différences de sensibilité interindividuelle se posent aussi en Toxicologie humaine et dépendent de facteurs génétiques, épigénétiques et physiopathologiques insuffisamment compris à ce jour.

➤ **Améliorer la métrique du risque**

La mesure "objective" de l'impact des substances toxiques est essentielle en appui aux décisions. Pour autant, les paramètres actuels sont multiples et variés : effets sur la mortalité, la morbidité ou la fertilité, disparition locale d'une ressource naturelle, déséquilibres des espèces etc... Chaque critère est légitime en soi mais leurs poids respectifs et la valeur que la société leur accorde méritent d'être clarifiés et débattus. En fait, le public comme les décideurs connaissent mal les bases scientifiques des facteurs de pondération. Cette thématique est importante en raison de son incidence sur les processus de normalisation et d'inter-comparaison des risques. Elle est fondamentale car elle contribue à finaliser les efforts de recherche vers la mesure des critères jugés essentiels.

La recherche publique doit ainsi contribuer à l'appréciation du risque acceptable, ce qui suppose une collaboration étroite avec les Sciences Humaines et Sociales. Les limites de tolérance doivent être déterminées, au cas par cas, en combinant des critères d'ordre socio-économique et des valeurs d'ordre éthique.

Ces axes stratégiques demandent le **développement de connaissances** avec des objectifs immédiats et à plus long terme, la question principale étant la capacité de prédire la toxicité/écotoxicité, dans des conditions représentatives de celles rencontrées en milieu naturel :

- **Paramètres et mécanismes d'exposition** : amélioration des connaissances sur les mécanismes d'exposition (spéciation, disponibilité, mobilité). Du fait de la variabilité spatio-temporelle, il est important de développer des logiques intégratrices. La notion d'exposition est essentielle pour l'analyse des risques pour la population et pour les écosystèmes et dans la gestion du risque;
- **Mécanismes d'action** : amélioration des connaissances sur les mécanismes d'action, chimiques, physiques et biologiques, sans lesquelles il est difficile d'être prédictifs. L'analyse des mécanismes sur des échelles de temps moyen/long terme représente un véritable enjeu scientifique, face à la question de l'impact de faibles doses d'exposition et des contaminations multiples. Elle est nécessaire à la prise en compte des réponses démogénétiques aux pressions exercées par les toxiques. Elle demande d'intégrer les connaissances les plus récentes sur les réseaux de gènes et la biologie systémique ;
- **Biomarqueurs** : recherche de biomarqueurs les plus pertinents en interaction avec les autres disciplines (épidémiologie, génomique et analyse de risque). La recherche de biomarqueurs d'exposition et d'effets (ou de bio-indicateurs dans le domaine environnemental) ;
- **Types de toxiques** et cibles toxiques: caractérisation et catégorisation des composés toxiques en fonction de leurs cibles biologiques (cancérigènes, reprotoxiques, immunotoxiques et perturbateurs endocriniens, neurotoxiques, toxiques pour le développement foetal et pour le développement cognitif) ou de leurs propriétés physico-chimiques (particules, nanomatériaux, spéciation chimique...) ;
- **Interactions Toxicologie/Écotoxicologie-Épidémiologie** : l'amélioration de la connaissance épidémiologique des risques de pathologie en population (dans les conditions d'expositions et co-expositions effectivement rencontrées dans les populations humaines et compte tenu de leur diversité environnementale et constitutionnelle) ou des modifications de marqueurs d'atteintes précoces prédictives de risques. Exploration toxicologique de nouvelles cohortes. En Toxicologie et en Écotoxicologie, il s'agit également de développer les connaissances sur les mécanismes de sensibilité des populations, la vulnérabilité de certaines populations ainsi que des indicateurs d'exposition et d'effet qui tiennent compte de la diversité spécifique et fonctionnelle ;
- **Interaction avec l'Écologie** : cette interaction est nécessaire pour apprécier les effets des polluants sur les équilibres des écosystèmes et pour passer de l'échelle de la population à celle d'une communauté et d'une biocénose ;
- **Recherche méthodologique** (statistiques, modélisation, évaluation du risque...).

En parallèle au développement de connaissances, ces axes stratégiques induisent le **développement de méthodes et d'outils** :

- **Modèles expérimentaux** : intégrer la diversité biologique à l'évaluation de l'impact toxique implique le développement de modèles d'études (modèles animaux et végétaux mono ou pluri-spécifiques, modèles d'organes, modèles cellulaires, modèles microbiens) permettant de simuler et de décrire des processus toxiques qui dépendent de scénarios d'exposition complexes : interactions physico-chimiques, variabilité temporelle de l'exposition, assemblage de populations d'organismes. Les modèles cellulaires (culture primaire ou lignées représentatives) et les modèles d'organes isolés sont au cœur de la recherche sur les méthodes

alternatives. D'autres modèles peuvent être pertinents pour l'étude des écosystèmes (micro/méso/macro-cosmes) ;

- **Modélisation, QSAR** : en Toxicologie prédictive, les méthodes *in silico*, basées sur une modélisation informatique se développent. Parmi celles-ci, l'approche QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) vise à prévoir l'activité chimique et plus particulièrement toxicologique à partir de la structure de la molécule (géométrie, nature des liaisons, polarisabilité, etc....). Des corrélations sont établies entre des propriétés structurales déterminées expérimentalement (ou *ab initio*, en utilisant la chimie quantique) et des propriétés et activités toxicologiques ou écotoxicologiques. Ces corrélations sont ensuite utilisées pour prévoir les propriétés de molécules nouvelles, ou non testées. Le développement doit aussi concerner les modèles de toxico-cinétique et toxico-dynamie qui prédisent les transferts et transformations dans l'organisme des toxiques (cf. PBPK Physiologically Based Pharmacokinetics), ainsi que leur couplage avec les modèles QSAR. Ces approches sont essentielles pour le développement d'une Toxicologie prédictive ;
- **Infrastructures de recherche** : une partie des besoins en Toxicologie et Écotoxicologie dépend de moyens techniques « lourds » et performants. Certaines plates-formes non dédiées peuvent être utilisées (dans le domaine des « OMIQUES » notamment), mais il est probable que les besoins augmentent considérablement et nécessitent la constitution de nouvelles plates-formes ou plateaux techniques dédiés. Il s'agit en particulier de disposer d'une capacité d'analyse chimique à haut débit, et de développer de nouveaux outils analytiques performants (« OMIQUES », biologie des systèmes, imagerie...). Un accès aux plates-formes d'investigation clinique (CIC, CRNH) est également nécessaire avec la mise en commun de ressources populationnelles, biologiques et cliniques pour différents projets. L'accès à des cohortes existantes peut être complété par la mise en place de nouvelles cohortes ;
- **Bases de données** : l'intérêt de la constitution de bases de données nationales peut être vu sous 3 angles complémentaires :
  - *Constitution d'un atlas national* des biomarqueurs qu'ils soient relatifs à des expositions, des effets ou des susceptibilités
  - *Constitution d'une banque de spectres* de référence de métabolites, biomarqueurs candidats potentiels, utilisable notamment pour la métabolomique
  - *Constitution d'une (des) base(s) de données* relatives aux résultats existants de tests toxicologiques et écotoxicologiques de produits et substances sur un certain nombre d'effets (« end-points »).

Ces bases doivent évidemment pouvoir se rapprocher et s'interfacer avec les grands systèmes de données environnementales, notamment celles qui concernent les registres d'émissions de polluants, la qualité des sols, de l'air ainsi que les masses d'eau des milieux aquatiques continentaux et marins. Rappelons que les données environnementales sont l'enjeu de l'un des COMOP du Grenelle (n° 21, portail d'accès aux données environnementales) ;

- **Développement de zones ateliers et d'observatoires** : l'intérêt de ces outils a été souligné par le défi *Sciences de l'Environnement* de la SNRI. Des approches résolument pluridisciplinaires doivent associer les outils et les méthodologies de la Chimie analytique, de l'Écologie et des Sciences Humaines et Sociales. Il est également souhaitable de développer *in situ* des supports d'étude expérimentaux, qui permettent de limiter, grâce au contrôle de plusieurs paramètres, le nombre de facteurs agissant isolément et en interaction sur le devenir des produits toxiques dans les milieux, leur bioaccumulation et les effets toxiques engendrés. La concentration de dispositifs d'expérimentation et d'observation ne sera potentiellement valorisable qu'à condition d'être accompagnée de la capacité à produire avec un « haut débit » les données analytiques nécessaires à la quantification de l'exposition des populations d'une part, et les indicateurs des effets biologiques/écologiques induits, d'autre part. L'amélioration attendue de la description des phénomènes est alors dépendante de l'investissement nécessaire



dans la gestion et l'exploitation des données, et notamment dans le développement de plates-formes de modélisation « omiques » et éco-informatiques.

- **Développement de biothèques** : au même titre que les bases de données nationales, des « collections » nationales d'échantillons pourraient être regroupées pour être mises à la disposition de l'ensemble des communautés scientifiques.

*Ce projet tient compte des interactions avec les autres disciplines pertinentes, Épidémiologie, Expologie, Écologie, Chimie, Nutrition, Pharmacologie, Mathématiques et modélisation, SHS (économie, sociologie, droit, ...). Il devra également impérativement se préoccuper de la coordination de l'enseignement dans le domaine de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie, et ce à tous les niveaux de la formation. Un effort doit être également accompli pour proposer des formations répondant aux nombreuses demandes dans le secteur professionnel (formation continue, apprentissage, formation tout au long de la vie).*

### 3.2. Les objectifs d'une structuration et d'une coordination

Une structuration nationale est nécessaire pour faire face aux besoins de recherche/formation et aux constats de dispersion répertoriés dans ce rapport. La solution à retenir pour la structuration doit mettre en synergie les forces en Toxicologie et Écotoxicologie des organismes de recherche, des pôles universitaires, des établissements publics à caractère industriel impliqués dans ce domaine et des différents industriels intéressés. Elle doit répondre aux besoins suivants :

- (i) coordonner les efforts de recherche,
- (ii) améliorer la visibilité de la recherche française et les interactions européennes et internationales,
- (iii) favoriser les interactions industrielles et développer l'expertise,
- (iv) coordonner et développer la formation.

Le besoin d'une structure juridique pour cette coordination devra être étudié en tenant compte de la nécessaire visibilité et fonctionnalité d'une telle coordination nationale et de l'origine des financements dont elle peut profiter. Cette structure devra s'intégrer dans le paysage actuel de la recherche, tout en initiant des rapprochements ou des projets nouveaux. Actuellement les organismes de recherche et les universités, *via* la CPU, se regroupent au sein d'alliances programmatiques sans structure juridique. La Toxicologie relève de l'Alliance des sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) et l'Écotoxicologie de l'alliance pour l'environnement (ALLEnvi).

La solution retenue devra contribuer à la dynamisation de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie en France notamment en renforçant les équipes, en développant des plates-formes utiles dotées d'équipements performants, en facilitant les collaborations interdisciplinaires au sein du monde académique et avec les industriels, permettant ainsi une plus grande efficacité dans les réponses aux appels d'offre ANR et européens et une meilleure visibilité au niveau international.

#### Organisation géographique :

Un déplacement des différentes équipes vers des lieux géographiques déterminés n'étant pas réaliste, deux hypothèses de structuration sont possibles :

- Hypothèse 1 : création de réseaux de laboratoires impliqués dans la thématique et répondant aux objectifs ci-dessus, notamment concernant les équipes de recherche et les plates-formes. Ces réseaux devraient se fixer des orientations scientifiques spécifiques et complémentaires ;
- Hypothèse 2 : création de pôles régionaux structurés inter-organismes.

Ces deux hypothèses sont compatibles entre elles et il paraît souhaitable que les pôles régionaux et les pôles nationaux spécialisés à vocation applicative et technologique soient intégrés dans une structuration nationale à définir qui permettrait d'avoir un « guichet

unique » permettant d'identifier clairement « qui fait quoi » pour les administrations, les collectivités locales, les industriels, la société civile. Cette structuration aurait également l'avantage de présenter un visage harmonisé de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie française pour nos partenaires internationaux, en particulier européens. Cette coordination s'appuiera sur des sites d'excellence (Instituts ou Départements bien identifiés au sein d'un PRES), les pôles régionaux favorisant l'interface avec les autres disciplines (santé humaine ou Écologie par exemple).

### 3.2.1. Structuration régionale

Pour accroître la lisibilité à l'échelle internationale et disposer de masses critiques structurées et suffisantes d'un point de vue qualitatif et quantitatif, afin de répondre aux sollicitations sans cesse croissantes des différents partenaires (responsables politiques, industriels, collectivités territoriales, ...), il est souhaitable d'engager une démarche de structuration de l'offre de recherche. Elle doit être évolutive mais doit reposer, dans un premier temps, sur un nombre limité de pôles au niveau desquels les moyens seront concentrés, en adéquation avec les objectifs affichés par chacun d'eux, tout en assurant une réelle coordination à l'échelle nationale. Les objectifs des pôles régionaux devront clairement se rattacher aux axes de la stratégie nationale.

Il peut y avoir en projet des pôles régionaux centrés autour d'outils expérimentaux considérés comme de véritables Hôtels à projets, sur un domaine spécifique de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie. Ces Hôtels à projets régionaux doivent être adossés sur un socle de laboratoires nécessairement situés dans un site permettant de développer des outils communs « lourds » et la réalisation de programmes de recherche dans le domaine de l'Écotoxicologie et de la Toxicologie. Ils ne devront pas être redondants avec ce qui existe localement et régionalement notamment en termes d'outils expérimentaux. Par contre il est nécessaire que ces Hôtels à projets soient dans les pôles régionaux et entrent dans un réseau de pôles régionaux, permettant de structurer la communauté en répondant aux attentes de la société.

**En Toxicologie**, des pôles régionaux centrés sur des universités et des EPST ainsi que des pôles nationaux à vocation applicative sont déjà structurés ou en cours de structuration. Ils s'appuient sur des sites bien identifiés :

- **Pôle Ile-de-France** : la structure la plus importante de ce pôle est l'Institut Médicament Toxicologie Chimie Environnement du PRES Paris Centre. A l'échelle régionale, les laboratoires de ce site ainsi que les laboratoires des autres universités parisiennes impliqués en Toxicologie sont regroupés dans un réseau (SEnT) ;
- **Pôle Ouest** : centré sur le site multidisciplinaire de Rennes qui regroupe plusieurs laboratoires dont certains sont en cours de restructuration et de labélisation. Le projet de l'Institut de Recherche sur l'Environnement, la Santé et le travail, en partenariat avec l'Université de Rennes 1, l'EHESP et les CHU de Rennes et de Pointe-à-Pitre regroupe des laboratoires de l'Inserm, de l'UR1 et de l'EHESP. Ce pôle comprend aussi des laboratoires de Brest, Nantes et Caen ;
- **Pôle Sud-Ouest** : centré sur le site Toulousain de l'INRA ;
- **Pôle Nord** : il s'agit notamment des sites de Lille et de Nancy, qui sont de plus petite taille mais peuvent être considérés comme émergeants si une volonté régionale de les développer se concrétise.

**En Écotoxicologie**, au cours des dernières années, les conclusions de plusieurs études conduites pour dresser un inventaire des forces et des faiblesses de la recherche en Écotoxicologie en France sont très souvent similaires, notamment quant à la dispersion et l'hétérogénéité des équipes. Il apparaît toutefois qu'actuellement quelques sites géographiques, s'appuyant sur des campus universitaires structurés (PRES par exemple) et fortement intégrés avec le tissu industriel/économique/social, peuvent être distingués :

- **Pôle Rhône-Alpes** (Universités de Lyon et de Grenoble, CEMAGREF, CNRS) : fortes compétences en chimie analytique environnementale/géochimie, Écotoxicologie et hydrobiologie, écologie aquatique ;

- **Pôle Grand Sud-Ouest** (Université de Pau et des Pays de l'Adour, PRES Universités de Bordeaux et de Toulouse, Université de la Rochelle, Écoles d'ingénieurs, CNRS, INRA, CEMAGREF, IFREMER-GIS COCHISE) : présence de nombreuses ressources dans le domaine de la recherche, de la formation et du transfert en Écotoxicologie. Réseaux « Littoral » et « Sécurité Sanitaire des Aliments » (QUALIS), plate-forme ECOBAG, construction d'un Pôle Océanographique Aquitain avec un département « Écotoxicologie aquatique » (POA, localisé à Arcachon) ;
- **Pôle Nord-Ouest** (Le Havre, Caen, Rennes, Brest) : différentes équipes des Universités du Havre, de Bretagne occidentale, de Caen Basse-Normandie, des équipes de l'INRA de Rennes et l'IFREMER étudient principalement les milieux aquatiques continentaux et marins côtiers ;
- **Pôle Lorraine** (Metz, Nancy) : Écotoxicité et biodiversité ;
- **Pôle PACA** (Aix-Marseille) : médicaments, cosmétologie, agroalimentaire et agrochimie, contaminants chimiques, pollution et environnement, écosystèmes, biodiversité, toxicité des radionucléides, Écotoxicité. L'aspect marin est abordé par l'IFREMER/Centre de Toulon ;
- **Pôle Picardie** : autour de l'INERIS et de l'UTC ;
- **Pôle Ile-de-France** : Deux équipes d'EPST de l'INRA, localisée à Paris Grignon et une équipe du Cemagref à Antony spécialisée dans l'étude de la biodisponibilité des contaminants. Ces deux équipes font partie du pôle STVE et sont associées à AgroParisTech.

### 3.2.2. Structuration des Plates-formes et plateaux techniques

Une partie des besoins en Toxicologie et Écotoxicologie dépend de moyens techniques « lourds » et performants, à l'échelle locale ou régionale. Certaines plates-formes de haute technologie doivent être conçues d'emblée à l'échelle nationale.

- **Plates-formes animales** dédiées aux études toxicologiques et comprenant différents modèles. Elles seraient associées à des plates-formes d'exploration fonctionnelle et d'imagerie du petit animal. Des plates-formes à l'échelle nationale sont déjà en place comme la plate-forme Animex de l'INERIS et de l'ISAB, la plate-forme de Radiotoxicologie du CEA à Bruyères-le-Châtel pour les produits radioactifs, l'animalerie de l'INRA à Toulouse. Différents modèles animaux devraient être disponibles. La nécessité d'une deuxième animalerie dédiée à l'échelle nationale devrait être examinée en fonction des besoins des deux communautés et de la spécialisation éventuelle de ces deux animaleries.
- **Plates-formes expérimentales et Mésocosmes.** La modélisation des écosystèmes est utile en Écotoxicologie, en complément des approches plus réductionnistes en laboratoire et des études menées *in situ* (par exemple, les installations de l'INERIS - canaux expérimentaux et les mésocosmes de l'INRA de Rennes). Un projet de plate-forme dédiée au milieu marin côtier et lagunaire (Géochimie, Écologie, Écotoxicologie) est prévu dans le cadre de la construction du futur Pôle Océanographique aquitain (POA, Arcachon). Un projet de plate-forme expérimentale dédiée à l'étude et la modélisation de l'impact des facteurs environnementaux sur les organismes et populations aquatiques est également envisagé sur le site de Rovaltain.
- **Réseau de plateaux techniques de modèles cellulaires et d'organes *in vitro*.** Il n'est pas envisageable de regrouper sur un seul site l'ensemble des modèles utilisables ou en développement en raison de l'expertise locale nécessaire à l'utilisation de ces modèles. Il est difficile dans ce cas d'envisager une ou deux plates-formes à l'échelle nationale, mais on peut mettre en réseau plusieurs plates-formes ou plateaux techniques régionaux. Les plateaux techniques suivants peuvent être potentiellement concernés même s'il est probable qu'ils n'auront pas comme unique vocation la Toxicologie :
  - Compiègne : organes artificiels (bioréacteurs) : foie et rein

- Lyon et Paris : modèles cutanés
- Grenoble : puces à cellules
- Montpellier : cellules hépatiques, cellules souches, modèles cellulaires de criblage
- Brest : cellules cardiaques et musculaires, modèles cellulaires marins
- Paris 7: appareil respiratoire
- Paris 11 : cellules dendritiques
- Rennes : cellules souches, modèles hépatiques, puce à cellules, appareil reproducteur, cellules sanguines, imagerie/microdissection laser
- Sophia-Antipolis : culture d'hépatocytes humains
- **Réseaux de plateaux « OMIQUES ».** Les méthodes analytiques sont au cœur de la recherche sur les biomarqueurs. Elles recouvrent différents aspects comme la protéomique et la métabolomique. Des plates-formes non dédiées existent déjà et la Toxicologie/Écotoxicologie les utilisent ou peuvent les utiliser. Il est cependant nécessaire d'augmenter les capacités sur certains sites ou de réactualiser les appareils en fonction des avancées techniques. Dans ce cas aussi il est difficile d'avoir des plates-formes totalement dédiées, mais certaines pourraient participer au réseau<sup>20</sup>. Notons aussi que la Toxicologie devrait profiter du développement considérable de l'épigénétique<sup>21</sup>. Dans ces conditions, il sera nécessaire d'utiliser les méthodes de séquençage à très haut débit notamment pour l'étude des méthylations de l'ADN (ces techniques sont déjà utilisées aux USA où des plateaux dédiés à la Toxicologie sont constitués). Si l'offre actuelle des plateaux disponibles est saturée, la création de nouveaux plateaux est nécessaire.
- **Plateaux analytiques :** la recherche en chimie analytique est essentielle. Les plates-formes de biomonitoring (dosages de polluants dans les matrices biologiques) sont nettement insuffisantes étant donnés les besoins comme l'analyse de larges cohortes notamment. Une augmentation qualitative et quantitative des capacités de biomonitoring est donc nécessaire. Ceci peut se faire par des appels d'offre nationaux pour le renforcement de plates-formes existantes ou l'établissement de réseaux complémentaires de plateaux techniques. Ces appels d'offre devraient concerner les équipements et le personnel (Lyon, Bordeaux, Paris, Nantes, Toulouse). Les moyens d'analyse de la spéciation des métaux en milieu complexe (CEA Saclay, Bordeaux, Pau, Lyon), de séparation et de détection des contaminants organiques d'origine naturelle ou anthropique (Bordeaux, Lyon, Rennes, ...) ou encore de caractérisation des nanomatériaux (CEA Saclay, Grenoble, Aix-Marseille, Bordeaux) pourraient être inclus dans les réseaux nationaux.
- **Plate-forme de recherche *in silico* et de modélisation.** Les forces dans ce domaine sont insuffisantes. Il est essentiel de développer la Toxicologie systémique pour exploiter au mieux les résultats des techniques à haut débit. Par ailleurs, le développement des méthodes QSAR sont essentielles pour aboutir à une Toxicologie/Écotoxicologie prédictives. Il est essentiel de renforcer le potentiel humain et d'établir des contacts avec des organismes spécialisés (INRIA par exemple).
- **Base de données toxicologiques.** Par exemple, le CEA a mis en place la base de données DACTARI (Database for Chemical Toxicity and Radiotoxicity Assessment of Radionuclides) pour collecter les informations relatives à la toxicité chimique et/ou radiologique de près d'une centaine de radionucléides. Les données concernent aussi bien les expositions aiguës que chroniques et des informations aussi diverses que spéciation en milieu biologique, doses létales et VTR, organes cibles, transferts intestinaux et materno-fœtal, propriétés mutagènes et carcinogènes.

De nombreuses régions manifestent un intérêt réel pour la Toxicologie et/ou

<sup>20</sup> Exemples : génomique (CEA Evry, Gif-sur-Yvette, Toulouse, Rennes, Bordeaux,...), protéomique (Rennes, Grenoble, Lille, Bordeaux, CEA Grenoble et Marcoule...), métabolomique (Clermont, Toulouse, CEA Saclay, Bobigny).

<sup>21</sup> Cette question commence à être abordée en Écotoxicologie (Conférence SETAC, Göteborg, 2009 ; Vandeghechuchte et al., Comparative Biochemistry and Physiology, Part C 150, 2009, 343–348).

l'Écotoxicologie et sont prêtes à favoriser l'émergence ou le renforcement de pôles ou d'outils, via des moyens importants (construction de locaux, équipements, chaires d'excellence, bourses de thèse et post-doctorale, ...). La coordination nationale peut aider à ces structurations régionales en veillant que ce dynamisme régional, a priori favorable, ne vienne pas, en termes de politique scientifique, s'opposer aux efforts de cohérence nationale.

### 3.2.3. Moyens humains et financiers

L'objectif prioritaire doit être l'émergence d'un tissu de recherche pérenne et de très bonne qualité scientifique dans le domaine de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie. L'histoire et la structuration actuelle de la recherche en France n'ont pas permis de remplir cet objectif, malgré des efforts en terme de financement via différents appels d'offres, de soutien par les organismes et les universités, par les collectivités territoriales,....

Il semble important de renforcer en moyens humains, selon les critères habituels de qualité appliqués, les sites impliqués et les équipes de Toxicologie et d'Écotoxicologie qui sont le plus souvent trop petites. Cela peut passer par des outils tels que les Chaires d'excellence ANR dans les sites ou les PRES les plus impliqués et des postes d'enseignants/chercheurs et d'ingénieurs pour renforcer les équipes. Il est aussi envisageable, voire souhaitable, d'attirer vers les problématiques de la Toxicologie et de l'Écotoxicologie des équipes de recherche non « étiquetées » dans ce domaine mais dont les compétences permettront de répondre aux questions identifiées par la stratégie nationale.

### 3.2.4. Hypothèses envisagées pour mettre en place une coordination nationale

Les missions de cette coordination nationale seraient les suivantes :

- établir un plan d'action pour mettre en œuvre la stratégie nationale de recherche.  
Diverses modalités d'action peuvent être envisagées pour cela :
  - **Appel d'offres national** pour le renforcement de sites ou des pôles. Le but est d'aider les sites existants à se hisser au meilleur niveau international sur la base d'un cahier des charges très précis : les sites candidats devront avoir déjà une reconnaissance et un potentiel conséquents, une qualité de recherche reconnue (évaluations organismes ou AERES), un nombre d'équipes et d'ETP au dessus d'un seuil donné et une implication dans la formation. Les sites qui répondent à l'appel d'offres devront justifier en quoi le soutien demandé pourrait les hisser à un haut niveau international. Le soutien peut prendre la forme de l'aide à l'accueil de nouvelles équipes de haut niveau, l'aménagement, voire la construction de locaux, des équipements lourds; les sites soutenus seraient prioritaires pour l'affectation de postes par les organismes et universités ; le grand emprunt représente une réelle opportunité pour ce type d'action ;
  - **Soutien à des réseaux et à des consortiums** : il s'agit de financements importants pour des projets d'ampleur particulière, par exemple une étude complète et intégrée sur des toxiques émergents (une dizaine de partenaires) ou une exploitation de cohortes importantes ;
  - proposer des **programmes nationaux**, dans le cadre de la programmation ANR, mais aussi de programmes inter-organismes mettant en synergie leurs stratégies propres (par exemple ToxNuc). Pour renforcer l'intégration des communautés et préparer les équipes françaises à des programmes internationaux, des projets ambitieux et pluridisciplinaires doivent être lancés ;
  - Hiérarchiser **les besoins technologiques**, financer et mettre en réseau les grands équipements nationaux, afin de faciliter les collaborations et de garantir une qualité méthodologique et instrumentale ;
  - Susciter la mise en place de **formations nouvelles** (formations régionales voire nationales), en relation étroite avec les spécificités des recherches développées et les capacités d'insertion des futurs diplômés ;
  - Soutenir des allocations de recherche et des bourses doctorales.

- Porter le dialogue avec les financeurs privés en offrant un portail unique, qui serait l'interlocuteur d'un fonds de dotation que les industriels pourraient mettre en place.

Plusieurs modalités pratiques sont envisageables pour une telle coordination:

- **une concertation souple mais structurée**, inspirée de celle d'un Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) de l'Alliance AVIESAN, ou de celle d'un groupe thématique de l'Alliance ALLEnvi ;
  - mais les organismes concernés par la thématique Toxicologie-Écotoxicologie ne sont pas tous membres de ces Alliances (on peut citer notamment INERIS, IRSN).
  - l'enjeu sera d'articuler au mieux l'ITMO santé publique qui traite de la toxicologie et le groupe thématique multi-organismes (GTMO) de ALLEnvi qui traite des risques environnementaux et écotoxiques.
- **une coordination spécifique indépendante du contexte d'Alliance**
  - une modalité GIS peut toujours être envisagée, mais elle ne porte pas de message fort pour l'industrie.
  - Sur le modèle des C-nanos : le CNRS a mis en place une animation scientifique nationale de centres de compétences régionaux, organisés en GDR par exemple dans le cas du C-nano de l'Ile-de-France.
- **une fondation de coopération scientifique** comme l'a proposé le rapport Couty
  - cette modalité est surtout intéressante si elle permet d'attirer des partenaires industriels. Cependant, ceux-ci semblent peu utiliser l'outil FCS pour investir dans la recherche, sauf lorsqu'ils sont co-fondateurs.
  - Les débats du Grenelle ont montré que la question du partenariat public-privé était une question sensible pour les ONG et les partenaires sociaux. La modalité organisationnelle choisie doit garantir l'indépendance de la recherche.

Ces options pourraient être combinées. Ainsi, une structure souple inspirée de celle d'un ITMO ou d'un GTMO pourrait créer, dans un second temps, si besoin est, une Fondation de Coopération Scientifique (FCS) à condition que celle-ci reçoive une dotation initiale significative en capitaux publics. Dans ce cas, la FCS serait un des outils à la disposition de la coordination nationale et pourrait être gérée par un petit nombre de fondateurs afin d'être facilement opérationnelle.

Une telle coordination nationale, disposant d'un outil FCS, serait un interlocuteur privilégié de la nouvelle Agence Nationale de Sécurité Sanitaire qui va naître du rapprochement de l'AFSSET et de l'AFSSA. Cette agence pourra contribuer à l'identification des besoins de recherche et avoir un rôle incitatif par un appel d'offres tel que celui géré actuellement par l'AFSSET, qui devra être complémentaire de ceux de l'ANR et des actions de la coordination nationale à mettre en place.



## ANNEXES

### *Annexe 1 : état des lieux des forces de recherche par région*

#### *1. Les pôles régionaux et les réseaux nationaux actuels ou en cours de réalisation en Toxicologie*

##### 1.1 Pôle « Ile-de-France »

Un pôle Ile-de-France en Toxicologie pourrait être identifié à partir de trois composantes majeures :

- **Le PRES Paris Centre** (Universités Paris 1-5-7) qui regroupe une dizaine d'unités ou d'équipes dont 8 INSERM, CNRS et CEA de Fontenay-aux-Roses et des équipes universitaires. La Toxicologie humaine est fortement représentée dans ce site et est très interdisciplinaire. Les forces actuelles vont de la chimie mécanistique, le métabolisme des xénobiotiques et l'étude génétique et moléculaire des enzymes impliquées, la signalisation par les xénobiotiques, la toxicocinétique et la barrière hémato-encéphalique, la toxicité des particules atmosphériques et des nanoparticules, la toxicité des fibres, la toxicité pulmonaire et hépatique, la reprotoxicité, les modèles cellulaires, la toxicogénétique, la Toxicologie clinique, la Toxicologie professionnelle et épidémiologie. Le site a une forte contribution à l'enseignement de la Toxicologie (Masters 1, Masters 2, École Doctorale).
- **L'université Paris Sud** regroupe une équipe *immunotoxicité*, 3 équipes *génotoxicité*, plusieurs équipes sur les sciences de l'environnement et sur la santé publique. La Toxicologie au sens strict est regroupée autour de l'équipe d'immunotoxicité de Châtenay-Malabry. En revanche, il existe plusieurs équipes et unités relevant de disciplines proches de la Toxicologie. Plusieurs équipes s'intéressent à la génotoxicité (irradiation principalement, cancer et réparation de l'ADN). Il existe des forces importantes en épidémiologie, santé publique et environnement d'une part et, d'autre part, dans les sciences de l'environnement (climat et environnement notamment). Enfin, il existe une proximité avec les équipes du CEA Saclay sur la Toxicologie des nanomatériaux (capacité de synthèse, de caractérisation et de radiomarquage pour la biocinétique) ou des radionucléides (mécanismes de transfert et de réponse).
- **L'université Paris 12** qui regroupe 2 équipes. La Toxicologie est surtout représentée par une équipe (centre de recherche Mondor) dont les travaux sont axés sur les effets des nanomatériaux et sur la Toxicologie professionnelle. Un laboratoire commun avec Paris 7 est compétent en Toxicologie analytique.

*Un réseau coopératif francilien est constitué depuis 2008 sur la thématique Santé Environnement Toxicologie (Domaine d'intérêt majeur de la région Ile-de-France). Par ailleurs, l'école doctorale « Médicament » de l'université Paris 5 évolue, dans le cadre du prochain contrat quadriennal, vers une thématique élargie « Médicament, Toxicologie, chimie, environnement » en association avec l'université Paris 7). L'ED ABIES, dont le siège est à AgroParistech, regroupe des équipes de l'INRA, de l'Agro, de l'école vétérinaire de Maisons-Alfort, de l'INERIS, de l'AFSSA dans le domaine de la Toxicologie environnementale et de la Toxicologie alimentaire (étude des contaminants dans l'environnement et impact sur l'homme et les animaux domestiques).*

##### 1.2 Pôle « Ouest »

Un pôle Ouest en Toxicologie humaine et Écotoxicologie pourrait être identifié à partir de l'IRSET (UR1 & EHESP) et d'autres unités Inserm et INRA (dont certaines comprenant plusieurs équipes de Toxicologie) de Rennes. La composante Toxicologie est représentée par des forces en toxicité hépatique, sanguine et reprotoxicité, métabolisme et signalisation par les xénobiotiques, modèles cellulaires hépatiques, sanguins et système reproducteur, perturbation endocrinienne (mammifères et poissons), études haut débit ; interaction forte avec l'épidémiologie.



De plus petites équipes à Brest dans le domaine des mycotoxines et toxines alimentaires pourraient être associées à ce pôle. Côté marin, l'IFREMER-Centre de Brest étudie les effets de contaminants sur les poissons via des approches expérimentales et *in situ* et l'IS3S/université de Brest les modèles cellulaires alternatifs.

1.3. Pôle « Grand Sud » : Rhône-Alpes, PACA, Languedoc-Roussillon, Midi-Pyrénées  
Un pôle Grand-Sud en Toxicologie pourrait être identifié à partir de trois composantes majeures :

- **Montpellier-Nîmes** : 3 Equipes EPST principalement à l'INSERM. Forces principales en Toxicologie hépatique, métabolisme des xénobiotiques et signalisation. Modèles de cellules hépatiques, cellules souches. Criblage de polluants ligands de récepteurs nucléaires. La Toxicologie environnementale dans le domaine des polluants de l'eau, notamment des perturbateurs endocriniens et des métabolites pharmaceutiques est abordée à l'EMA.

A noter la proximité avec les équipes du CEA Marcoule (toxicologie des radionucléides et des nanomatériaux, approches "omiques", Toxicologie biochimique).

- **Toulouse** : 4 unités principalement INRA, 2 équipes CNRS et IRD et des chercheurs plus dispersés. Forces principales en Toxicologie alimentaire, métabolisme et biodisponibilité des xénobiotiques (méthodes analytiques dans le cadre de la plate-forme AXIOMM), signalisation cellulaire, transcriptomique, méthodes analytiques et métabolomique, exploitation mathématiques, génotoxicité et mécanismes de réparation. Modèles cellulaires et animaux. Ce pôle *Toxalim* regroupe plus de 100 agents permanents.
- **Aix-Marseille** : Fédération de recherche ECCOREV, pôle de compétitivité Risques, CEREGE. Proximité avec les équipes du CEA Cadarache (toxicologie environnementale des radionucléides et des nanomatériaux).

*Dans ce pôle Grand-sud pourrait être inclus le futur pôle Lyon-Roaltrain en cours d'élaboration (voir ci-dessous). Par ailleurs, l'INRA est présent avec le site de SOPHIA-ANTIPOLIS avec l'équipe Toxicologie Cellulaire, Moléculaire et Génomique des pesticides (5 personnes). Cette équipe contribue 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. Les recherches en Toxicologie sont réalisées in vitro sur des cellules humaines normales (système dynamique transport, biotransformation, effets phénotypiques et génomiques) et ceci avec des concentrations de produits toxiques proches des expositions réelles.*

#### 1.4. Pôle « Nord Pas-de-Calais »

Lille/Nord-Pas-de-Calais avec 4 équipes universitaires et la contribution d'équipes d'EPST. Génotoxicité de molécules de l'environnement notamment professionnel ; toxicité pulmonaire ; pharmacogénétique et toxicogénétique ; modèles *in vitro*. Programme fédérateur de Toxicologie environnementale et professionnelle (IRENI : Institut de Recherche en Environnement Industriel).

## 2. Les pôles régionaux et les réseaux nationaux actuels ou en cours de réalisation en Écotoxicologie

Un nombre important d'universités et d'organismes de recherche via les équipes qui leur sont directement ou indirectement associées, développent des études fondamentales et/ou appliquées en Écotoxicologie : le CNRS (Écotoxicologie des milieux naturels, incluant les aspects sociétaux et notamment les effets de l'anthropisation sur l'homme et l'environnement, naturel ou urbain, sur la santé de la flore et de la faune y compris l'homme, l'écosystème,...), le CEA et l'IRSN (plus particulièrement concernés par les problèmes d'Écotoxicologie liés aux effets des toxiques radioactif...), le CEMAGREF (plus particulièrement investi sur l'Écotoxicologie et la bio-indication des milieux aquatiques naturels et anthropisés), l'INRA (sur des aspects agronomiques et alimentaires), le CIRAD, l'IRD (sur les problèmes d'Écotoxicologie liés aux pays du Sud et aux DOM-TOM),

l'IFREMER (pour les aspects marins). Environ une cinquantaine de laboratoires ou d'unités associées « Université/CNRS/autres organismes » sont impliqués dans des thématiques de recherche en Écotoxicologie, associant le plus souvent des partenariats avec des équipes de Chimie analytique/Biogéochimie/Écologie.

L'inventaire des activités de recherche/formation en Écotoxicologie en France peut être présenté, à des fins de lisibilité et dans une démarche comparable à celle adoptée pour la Toxicologie, à partir de 6 pôles territoriaux, reposant sur des réseaux de laboratoires : Grand Sud-Ouest ; Nord-Ouest ; Rhône-Alpes ; Lorraine, Aix-Marseille et Ile-de-France :

### 2.1. Pôle « Grand Sud-Ouest » (Aquitaine-Toulouse-La Rochelle-Nantes)

L'Aquitaine, associée à Toulouse (dans le cadre de l'axe interrégional Aquitaine-Midi-Pyrénées), à la Rochelle (Fédération de Recherche en Environnement pour le Développement Durable) et à IFREMER (en lien avec le projet de structuration autour d'un GIS centré sur l'écodynamique des contaminants chimiques et l'Écotoxicologie : GIS COCHISE), présente de nombreux atouts et ressources dans le domaine de la recherche, tant fondamentale que finalisée, et de la formation (et du transfert) en Écotoxicologie.

Trois grosses structures de recherche, associant Chimie et Écotoxicologie, constituent l'axe central de ce pôle. Ces forces, plus de 15 équipes et une communauté estimée à plus de 150 chercheurs/enseignants-chercheurs, se retrouvent au sein des différentes Universités et Écoles d'ingénieurs (Université de Pau et des Pays de l'Adour, PRES Universités de Bordeaux et de Toulouse, Université de la Rochelle), des organismes de recherche (CNRS, INRA, CEMAGREF, IFREMER)<sup>22</sup>. Ces différents laboratoires et instituts de recherche couvrent de très nombreux champs d'application allant de la Chimie analytique (IPREM, ISM-LPTC) et environnementale ou encore la Biogéochimie et la microbiologie environnementale (IPREM, ISM-LPTC, ECOLAB, FREDD, EGIDE, EPOC, IFREMER, INRA, CEMAGREF) à l'Écotoxicologie (EPOC, ISM-LPTC, ISTAB, ENITAB, ECOLAB, FREDD, IFREMER, CEMAGREF) ou encore l'Écophysiologie (EPOC, BIOGECO, ECOLAB, IFREMER, FREDD). La communauté en place étudie l'ensemble des contaminants chimiques tant organiques qu'inorganiques, du fait des compétences rassemblées (ECOLAB, CEMAGREF, IPREM, ISM-LPTC, EPOC, FREDD, ...), uniques à ce niveau là en France. Un des points forts de ce pôle est aussi de s'appuyer sur des compétences analytiques de tout premier plan, associées à des plates-formes techniques de très haut niveau (IPREM, ISM-LPTC et lien avec le CEMAGREF, ECOLAB, EPOC et FREDD) permettant l'analyse des traces et ultra-traces organiques et inorganiques. Ces opérations sont reconnues à un niveau régional et national (Région Aquitaine, D2RT et CNRS) et soutenues par le CPER A2E piloté par l'IPREM et co-piloté par l'ISM-LPTC.

A travers ces différents laboratoires il existe d'ores et déjà des collaborations via différents projets de recherche tant régionaux que nationaux ou internationaux (GDR IMOPHYS, GDR EXECO, AGUAFLASH, GAGILAU, ANR). L'ensemble des compartiments environnementaux (air, sol, eau) sont couverts en Aquitaine, ainsi que dans une moindre mesure le volet humain (risque sanitaire, risques professionnels, toxicologie humaine). Les recherches entreprises couplent l'approche laboratoire et l'approche terrain et traitent pour une part importante du *continuum* eau douce/eau marine (projet fédérateur GAGILAU en association avec le Québec).

Une des spécificités de la Région Aquitaine a été d'être à l'origine de la construction de réseaux de recherche. On trouve ainsi deux réseaux : « Littoral » et « Sécurité Sanitaire des Aliments » (QUALIS).

Plusieurs cellules de transfert, de valorisation et de formation/vulgarisation ont été mises en place : CDTA, UT2A, GEO-transfert ; association OCEAN, ECOBAG, APESA, INNOVALIS. A côté de ces structures d'interface, des sociétés privées installées en Aquitaine entretiennent des relations très proches avec les universités et les organismes de recherche dans le domaine de l'Écotoxicologie : BIOTOX, ARKEMA, TOTAL, PHYTOSAFE, TOXGEN, ...

<sup>22</sup> ECOLAB à Toulouse (18 C/EC, 7 ITA/IATOS), EPOC/ISM à Bordeaux (25 C/EC, 15 ITA/IATOS) et FREDD à la Rochelle (15 C/EC, 9 ITA/IATOS). Des apports importants et complémentaires proviennent des équipes de l'UPPA (IPREM), de l'IFREMER (Nantes) et des autres organismes (INRA, CEMAGREF).

Au niveau national, des réseaux de collaboration ont été organisés avec de nombreuses sociétés/organismes : DANONE, TOTAL, IFP, INERIS, IRSN, CEA, ANDRA, CEMAGREF, IFREMER, BRGM, LNE, SUEZ, VEOLIA, ...

Dans le domaine de la formation, les offres liées à l'Écotoxicologie se déclinent tout au long du cursus LMD et associent l'ensemble des établissements universitaires, des écoles d'ingénieurs et des IUT.

*Dans une logique interrégionale, avec le support de la plate-forme ECOBAG, un réseau coopératif ("Toxicologie Environnementale, Écotoxicologie et Ecodynamique des Polluants du Sud-Ouest") est en cours de constitution, avec un très fort soutien des deux conseils régionaux (Aquitaine et Midi-Pyrénées). Les efforts de structuration notamment en Aquitaine conduisent à la création pour le prochain contrat quadriennal d'une nouvelle UMR rassemblant les forces bordelaises en Écotoxicologie aquatique (fusion EPOC et ISM-LPTC). Cette nouvelle UMR a pour ambition de structurer fortement l'Écotoxicologie en affichant cette thématique comme un de ses trois axes structurants.*

*Un grand projet ambitieux est la construction d'un Pôle Océanographique Aquitain (POA) (localisé à Arcachon), qui est une des priorités de la Région Aquitaine et de l'Université de Bordeaux 1, en partenariat avec le CNRS. Ce POA rassemblera les forces en Écotoxicologie de la nouvelle UMR bordelaise sur un seul lieu et permettra aussi l'accueil de personnels de l'IPREM ainsi que d'autres partenaires régionaux et nationaux/internationaux. Il sera doté de plates-formes expérimentales et analytiques au service des projets de recherche en Écotoxicologie aquatique et offrira un environnement pluridisciplinaire et une logistique uniques en France dans ce domaine.*

## 2.2. Pôle « Nord-Ouest » (Le Havre, Caen, Rennes, Brest, Nantes)

Ce pôle regroupe différentes équipes des Universités du Havre (Laboratoire d'Écotoxicologie-Milieux aquatiques, LEMA), de Bretagne occidentale (Laboratoire des Sciences de l'Environnement Marin, LEMAR, UMR CNRS 6539, Institut Universitaire Européen de la Mer) et de Caen Basse Normandie (Groupe Écotoxicologie, UMR M100 IFREMER/UCBN ; EA 1172, équipe « Toxicologie de l'environnement et Cancer) et de l'INRA de Rennes (UMR 985, UR 1037 et UE INRA, Agrocampus de Rennes).

Principalement centrées sur les milieux aquatiques continentaux et marins côtiers, les recherches concernent les différentes familles de contaminants métalliques et organiques (pesticides/pollutions diffuses agricoles, HAP). Les approches concernent différentes thématiques : biomarqueurs, perturbateurs endocriniens, immunotoxicologie, stress oxydant, ... Les supports d'étude vont du niveau cellulaire/moléculaire aux approches intégrées *in situ*, avec différents modèles expérimentaux (mésocosmes par exemple). Plusieurs études sont en lien avec les productions marines (algues, bivalves, poissons). Le potentiel INRA fait partie d'un GDR *Écotoxicologie aquatique* avec l'IFREMER et représente une cinquantaine d'agents.

## 2.3. Pôle « Rhône-Alpes » (Lyon, Grenoble)

Les activités de recherche et formation au sein de ce pôle reposent sur les universités de Lyon (UCBL) et Grenoble (UJF), conjointement à celles d'EPST, du Cemagref et du CNRS. L'émergence de la problématique santé-environnement-chimie soutenue par la région, dans le cadre d'un Cluster Environnement, et la mise en place du pôle de compétitivité AXELERA « chimie-environnement » favorisent la structuration d'un réseau de recherche centré sur des questions d'impacts de la contamination chimique sur les écosystèmes. Ce réseau vise à associer les moyens de recherche nécessaires aux développements analytiques pour la mesure de la contamination des milieux et du biote (Chimie environnementale du Cemagref à Lyon, Service Central d'Analyse du CNRS), le développement de biomarqueurs (génotoxicité, reprotoxicité) (Cemagref, ENTPE, Sciences Analytiques UMR 5180, UMR 5557, UCBL) et la mesure des effets biologiques multi-échelle (depuis la cellule à la population, y compris les micro-organismes).

Pour la partie effet, ce réseau associe plusieurs équipes, dont l'équipe d'Écotoxicologie du Cemagref de Lyon qui dispose de moyens d'élevage et d'expérimentations importantes (pour poissons et invertébrés) et dont les activités de recherche sur l'étude des effets à long terme de la contamination chimique environnementale s'appuient sur des approches expérimentales en laboratoire (étude des mécanismes d'effet toxique, développement de biomarqueurs d'effet et d'exposition), la modélisation (propagation des effets de l'individu à la population) et des études *in situ* sur la réponse des organismes, le Laboratoire des

Hydrosystèmes fluviaux, (UMR CNRS 5023) avec des recherches sur l'écophysiologie (crustacés, insectes) et l'écologie des invertébrés (crustacés, insectes), le laboratoire de Biométrie – Biologie Evolutive – UMR CNRS 5558) pour la biologie mathématique et la modélisation (changement d'échelle individu-population) enfin le laboratoire d'Écologie Microbienne (UMR CNRS 5557) pour les études d'impact des composés biotiques (y compris les bactéries et les virus, pathogènes ou non) et abiotiques (métaux, composés organiques, métabolites secondaires) et leurs effets sur les organismes et le fonctionnement des écosystèmes. On peut rapprocher de cet axe thématique l'activité de l'unité INRA de Thonon sur les écosystèmes limniques.

Par ailleurs, la création de l'ISA (Institut des Sciences Analytiques) auquel est associé le Cemagref ouvre des perspectives importantes en termes de recherche et d'outils en protéomique, métabolomique pour l'Écotoxicologie Rhône-Alpine. Les plates-formes de l'Université Lyon 1, Centre d'étude des substances naturelles, DTAMB, PRABI, ParMic, seront un support important pour les projets d'Écotoxicologie en région.

Le développement de l'Écotoxicologie et de la Toxicologie environnementale en Rhône Alpes fait l'objet du projet régional « Rovaltain » associant l'ensemble des composantes de recherche des sites lyonnais et grenoblois, sur le Parc d'activités de Valence. Ce projet vise à structurer un réseau de recherche autour de moyens (chimie, biologie moléculaire, écophysiologie, modélisation) ; il est centré sur l'étude des effets à long terme de facteurs de stress sur la santé de l'homme et des effets sur des populations animales et végétales, sur les communautés écologiques (Toxicologie environnementale et Écotoxicologie).

#### 2.4. Pôle « Lorrain » (Metz, Nancy)

Ce pôle étudie l'Écotoxicologie des milieux anthropisés (EMA). Les domaines de compétence sont les mécanismes de toxicité/résistance, la biodiversité, le fonctionnement des écosystèmes (phases porteuses, colloïdes, sols, milieux aquatiques, interfaces, transferts, accumulation, adsorption, biodisponibilité, physico-chimie). L'originalité du pôle lorrain est son positionnement interdisciplinaire en forte interaction avec les Géosciences, les sciences physiques et chimiques. Il s'appuie sur 3 sites ateliers : GISFI, ZAM, BURE. Il est constitué principalement d'UMR CNRS (LIEBE UMR CNRS 7146, Metz ; LIMOS UMR CNRS, Nancy ; LEM UMR CNRS, Nancy ; G2R UMR CNRS, Nancy) et INRA (UMR1120 INRA-ENSAIA-INPL, LES, Nancy).

Des partenariats sur site avec des UPR et UMR CNRS de Nancy et l'Institut Jean Barriol de Metz sont à noter ainsi que des collaborations « grand Est » (Strasbourg, Besançon, Reims, Dijon).

#### 2.5. Pôle « PACA » (Aix-en-Provence, Cadarache, Nice, Marseille, Avignon, Toulon, Corse)

Les thématiques développées en PACA impliquent plus de 250 personnes<sup>23</sup> et appartiennent aux domaines de recherche suivants:

- médicaments, cosmétologie,
- agroalimentaire et agrochimie,
- contaminants chimiques
- pollution et environnement, écosystèmes, biodiversité
- nucléaire,
- Écotoxicité
- SHS

Elles utilisent des techniques essentiellement de biochimie, biologie moléculaire, biologie cellulaire, génétique, écologie, modélisation.

<sup>23</sup> Centre Européen de Recherche et d'Enseignement de Géosciences de l'Environnement, CEREGE, 108 permanents, 83 non permanents ; Institut Méditerranéen d'Écologie et de Paléoécologie, UMR 6116, 109 permanents, 58 non permanents ; EA4234 Laboratoire de Géologie des Systèmes et Réservoirs Carbonatés, 28 permanents et 17 non permanents ; UMR 6171 Laboratoire de Chimie Analytique de l'Environnement, 20 personnes ; EA 1784 Biogénotoxicologie et Mutagénèse Environnementale ; CEMAGREF (Écosystèmes Méditerranéens et Risques, Hydrobiologie, Ouvrages Hydrauliques et Hydrologie) 23 personnes ; CEA Cadarache (Biologie cellulaire et moléculaire des plantes et des bactéries, UMR 6191 Biologie Végétale et Microbiologie Environnementales, 84 permanents) ; Université de Corse ; IFREMER-Toulon, 10 personnes.

La Fédération de Recherche ECCOREV (Écosystèmes Continentaux et Risques Environnementaux - Aix-en-Provence, Europole de l'ARBOIS) regroupe des unités de recherche issues de 17 établissements fédérant ainsi des laboratoires de sciences dures mais également des unités spécialisées dans les domaines des Sciences Humaines et Sociales, qui enrichissent, de leurs compétences en économie, en droit et en sociologie de l'environnement, le champ des recherches (Universités Paul Cézanne, de Provence, de la Méditerranée, d'Avignon et des Pays de Vaucluse, de Nice Sophia Antipolis, du Sud Toulon-Var, de Pau et des pays de l'Adour, de Corte, CEA, CNRS, IRSN, CEMAGREF, Collège de France, Ecole Centrale Marseille, EHESS, INERIS, INRA, IRD). La Fédération se structure autour de quatre axes des questionnements scientifiques appliqués plus particulièrement aux territoires de la région méditerranéenne - morphogenèse, risques naturels et variabilité climatique ; vulnérabilité des écosystèmes terrestres et aquatiques ; écodynamique et Toxicologie environnementale ; écotechnologies et développement durable (énergie, déchets...). L'un des objectifs d'ECCOREV étant de mutualiser les équipements, la fédération rassemble des plates-formes technologiques très variées, traitement de l'eau et des déchets, mesure *in situ* des flux de surface (tours,...), biologie moléculaire (PCR temps réel,...), plateau analytique et divers moyens de culture. Par ailleurs, l'INRA est présent sur le site d'Avignon sur la biologie des abeilles (UMR 406), Unité de recherche Abeilles et Environnement (équipe *Biologie et Protection de l'Abeille et Toxicologie Environnementale*, 13 personnes, équipe *Pollinisation Entomophile*, 11 personnes) qui travaille sur les impacts des produits phytopharmaceutiques et, d'une manière générale, des polluants chez les invertébrés terrestres (action des faibles doses sur 2 modèles, l'abeille domestique et le ver de terre).

Le rattachement des équipes du site de Montpellier reste à étudier (*PACA ou GRAND SUD OUEST ?*). L'Écotoxicologie est abordé par des équipes universitaires et des EPST ou EPIC membres de l'association AgroPolis (IRD, CIRAD, Cemagref). Le devenir des toxiques dans les milieux (transfert des pesticides sol-eau) est un thème abordé par une UMR INRA-IRD-SUPAGRO.

## 2.6 Ile-de-France

Peu d'équipes de recherche se consacrent à l'Écotoxicologie en Ile-de-France. Dans les EPST, on peut considérer deux équipes significatives : l'unité PESSAC (Physicochimie et Écotoxicologie des SolS d'Agrosystèmes Contaminés) de l'INRA, localisée à Paris Grignon et l'équipe Écotoxicologie de l'unité HBAN du Cemagref à Antony. Ces deux équipes font partie du pôle STVE et sont associées à AgroParisTech. Leurs objets d'étude distincts (sols et milieu aquatique) n'ont pas donné lieu à collaboration jusqu'à ce jour. Dans un contexte élargi, le LNHE (EDF, Chatou) apporte également une contribution recherche en Écotoxicologie des milieux aquatiques, avec quelques personnels permanents dédiés à cette thématique, et des collaborations récurrentes avec le Cemagref (co-encadrement de thèses).

En fait, la particularité de l'Écotoxicologie en Ile-de-France tient à la forte concentration et à la mise en réseaux de compétences et d'équipements en chimie de l'environnement et en Biogéochimie. Les recherches sont ainsi plus orientées vers la compréhension de l'exposition des écosystèmes et la mise en évidence de facteurs de contrôle de la biodisponibilité des contaminants. Un exemple de structure permettant ce type de collaborations est donné par la FIRE (Fédération Ile-de-France de Recherche en Environnement), qui regroupe l'UMR BIOEMCO, le MNHN, l'INRA, l'IRD, Paris XII... Le programme PIREN Seine concentre une partie des équipes de la FIRE, du PRES Paris Est mais aussi de l'Institut Pierre Simon Laplace, et élargit le cadre des collaborations en Écotoxicologie aux universités de Reims et du Havre.

Une autre particularité de l'Ile-de-France est la concentration des écoles d'ingénieurs. Beaucoup de ces écoles ont inclus depuis quelques années des enseignements en sciences de l'environnement, où l'Écotoxicologie prend peu à peu sa place (ENPC, ESNTA, AgroParisTech). Le master *Unité et Diversité du Vivant* (dialogues moléculaires dans les écosystèmes) du MNHN aborde également les questions de santé animale et humaine.

## **Annexe 2 : situation actuelle des Masters Pro, Recherche et Écoles Doctorales en relation avec les pôles régionaux**

Le panorama ci-dessous ne vise pas à dresser un état des lieux exhaustif de toutes les formations de second cycle universitaire ayant inclus dans leur offre pédagogique des enseignements de Toxicologie et d'Écotoxicologie. Il fait apparaître celles qui ont choisi de mettre en évidence clairement cette formation. Seules quelques écoles doctorales sont identifiées par les mots clés « Toxicologie ou Écotoxicologie » :

- Aix-Marseille 2,
- Brest,
- AgroParisTech, Paris 7, Paris 11, Paris 12 : ABIES,
- Paris 5, ED MTCE,
- Bordeaux, ED Sciences de l'Environnement et Sciences Chimiques.

La présentation est faite en référence aux pôles régionaux répertoriés dans l'annexe 1. Il est à noter que tous n'ont pas développé de formations spécifiques en Toxicologie et Écotoxicologie :

### **Pôle Ile-de-France :**

- Master 2 Recherche, spécialité Toxicologie du médicament, organisé conjointement par les UFR de Médecine, Universités Paris Descartes P5 et de Pharmacie, Paris Sud P11. Les UFR de Pharmacie de Toulouse, de Rennes, de Lille, de Paris 5 et l'UFR Médecine de Lyon participent de manière active à l'enseignement ;
- Master 2 Recherche, spécialité Toxicologie-Environnement-Santé, organisé conjointement par les Universités de Paris Diderot P7, UFR Sciences de la Vie, Paris Val-de-Marne P12, Médecine, Paris Descartes P5, Médecine, AgroParisTech (INA PG) avec la participation active du CNAM ;
- Master 2 Pro, Spécialité Toxicologie et vigilance des produits de santé, organisé conjointement par les Universités Paris Descartes P5, UFR de Pharmacie et Paris Sud P11, UFR de Pharmacie.

*Ces 3 spécialités ont vocation, à partir de 2010, à se regrouper dans une mention de Master 2 « Toxicologie » qui comprendra les deux spécialités « Toxicologie du Médicament » et « Toxicologie, Environnement, Santé » chacune d'entre elles ayant un parcours recherche ou professionnel. Cette proposition, évaluée favorablement par l'AERES (note A) dans le cadre du contrat quadriennal de Paris 5, a l'avantage de donner une grande visibilité à la formation de niveau master en toxicologie au niveau national et européen.*

- Master Environnement, Spécialité professionnelle *Pollutions chimiques et Environnement*, organisé par l'Université Paris Sud P11, UFR de Chimie.

Deux écoles doctorales de la région Ile-de-France affichent la Toxicologie et l'Écotoxicologie dans leurs thématiques :

- École Doctorale ABIES, AgroParisTech, Paris 7, 11 et 12 ;
- École Doctorale Médicament en cours d'ouverture vers la Chimie, la Toxicologie et l'Environnement, Paris 5 en partenariat avec Paris 7 : MTCE (Médicament, Toxicologie, Chimie, Environnement), habilitée à partir de Janvier 2010.

### **Pôle Grand-Sud Ouest :**

Dans le domaine de la formation, les offres liées à l'Écotoxicologie se déclinent tout au long du cursus LMD et associent l'ensemble des établissements universitaires, des écoles d'ingénieurs et des IUT.

Sans être exhaustifs, nous pouvons citer les formations suivantes :

- Master *Sciences et Technologies*, mention Chimie, spécialité [Chimie de l'environnement et Qualité \(Qualenc\)](#), Université Bordeaux 1 ;
- Master *Sciences et Technologies*, mention [Sciences de la Terre et Environnement, Ecologie](#), parcours « Fonctionnement et dysfonctionnement des écosystèmes aquatiques » et « Eau-Santé-Environnement », Universités Bordeaux 1 et 2 ;
- 3<sup>ème</sup> année, option *Qualité, Sécurité, Environnement* et Mastère spécialisé *Environnement et Sécurité Industriels*, ENSCP-Bordeaux ;
- Enseignements de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycles concernant la Médecine et Santé au travail et la Santé Environnement, UFR de Médecine, Université Bordeaux 2.

Dans le cadre du prochain quadriennal, un projet de filière de Master « Écotoxicologie et Chimie de l'environnement » est proposé dans l'offre de formation de l'Université Bordeaux 1.

- Master *Évaluation, Gestion et Traitement des Pollutions*, Université de Pau et des Pays de l'Adour ;
- Master *Sciences pour l'Environnement et les matériaux*, Université de Pau et des Pays de l'Adour ;
- Master *Sciences pour l'Environnement*, Université de La Rochelle ;
- Master professionnel, Mention *Sécurité, Environnement, qualité*, Université Montpellier 1 ;
- Écoles Doctorales [Sciences de l'Environnement](#) et *Sciences Chimiques* qui délivrent des doctorats d'Écotoxicologie, Université de Bordeaux 1.

#### **Pôle Nord-Ouest, Lorraine :**

- Master *Environnement-Aménagement*, spécialité recherche « Ecotoxicité et biodiversité », UFR Sciences Université de Metz et convention avec l'université de Caen, UFR Pharmacie ;
- Master *Sciences de l'environnement*, spécialité « Risques environnementaux chimiques », Universités Rouen/Caen/Le Havre ;
- Master *Ingénierie et management de la santé*, spécialité Toxicologie environnementale et industrielle, Université de Lille, UFR de Pharmacie. Cette spécialité remplace le DESS *Biotoxicologie environnementale et industrielle*. Elle doit se fusionner dans le Master 2 *Toxicologie* mis en place à la rentrée 2010 à Paris.
- Master « Sciences Cellulaires et Moléculaires du Vivant » ouvert aux UFR de Sciences et de Santé de l'Université de Rennes 1.

#### **Pôle Rhône-Alpes :**

- Master 2 Recherche *Méthodes de recherche en Environnement et en Santé*, Université J. Fourier, Grenoble. Ce master forme essentiellement à l'épidémiologie environnementale et l'analyse de risque et comporte des enseignements de Toxicologie ;
- Master professionnel et recherche *Analyse et contrôle* qui comporte un parcours recherche « Sciences analytiques » pouvant s'appliquer à la recherche de polluants environnementaux et 3 parcours professionnels (Analyses physicochimique et contrôle, criminalistique, gestion du nucléaire), Université Claude Bernard Lyon 1 ;
- Master professionnel et recherche Bioévaluation des Écosystèmes et Biodiversité, abordant les aspects qualité chimique environnementale et impacts écologiques et écotoxiques ;
- Master Pharmacie filière industrie. Enseignements de sécurité des médicaments et produits chimiques. Faculté de Pharmacie, Université Lyon 1 et Institut de pharmacie industriel.

Quelques autres formations de master professionnel ou recherche se trouvent dans des universités n'apparaissant pas dans les pôles recherche répertoriés ci-dessus, comme par exemple l'Université d'Angers (Master recherche *Altération des systèmes biologiques*, parcours « Toxicologie de l'environnement »).



### Annexe 3 : le pôle national applicatif de l'INERIS - UTC

Le pôle national applicatif a pour objectif l'augmentation des connaissances pour répondre aux attentes des entreprises et des pouvoirs publics. Par ailleurs il vise à renforcer les équipes en formant les experts et chercheurs dont les organismes de recherche et les industriels ont besoin. Dans ce contexte le pôle comporte cinq composantes :

1. L'adossement à des réseaux de partenaires scientifiques et industriels ;
2. la définition d'axes de recherche bien identifiés et finalisés ;
3. la contribution à l'effort national d'enseignement ;
4. la mise en place d'équipements, nouveaux ou mis en réseau ;
5. le transfert de technologie et l'aide à la mise en place d'équipes opérationnelles sur des objets émergents (start-up).

➤ Des partenariats forts au niveau régional... et national :

Le réseau scientifique ANTIOPEs réunit maintenant près de 300 chercheurs, avec des équipes de toxicologues et écotoxicologues de 11 organismes de recherche français. ANTIOPEs a vocation à développer des méthodes et des outils en Toxicologie prédictive à finalité environnement santé. Le réseau réunit aujourd'hui, en plus de l'INERIS, de l'UTC, de l'UPJV et de l'Institut LaSalle Beauvais, le CEA, le CRITT Chimie PACA, l'INRA, l'INSERM, l'Université de Marseille, l'Université de Paris VII, l'Université de Metz.

Outre les partenariats nationaux comme NANO-TRANS avec le CEA (développement de barrières biologiques pour les transferts de nanoparticules), certains travaux du pôle entrant dans ce programme mobilisent des partenaires régionaux. En témoignent les recherches de l'équipe mixte INERIS-UPJV « PériTox : Périnatalité et Risques Toxiques » qui est une première au niveau national. Elles portent plus particulièrement sur : les effets des substances toxiques comme les perturbateurs endocriniens les effets des champs électromagnétiques de la téléphonie mobile sur les rythmes biologiques et le sommeil.

Les équipes de modélisation de l'Institut collaborent aux recherches de l'UTC sur les systèmes d'organes bio-artificiels, mettant en synergie les méthodes *in vitro* et *in silico*. L'UTC met au point des cellules, fixées sur une puce électronique, qui sont mises au contact d'un fluide circulant. A partir de ces tests, l'INERIS détermine des paramètres de modèles mathématiques pour évaluer la cinétique et les effets des contaminants *in vivo*.

L'INERIS démarre un programme de recherche avec l'Institut LaSalle Beauvais sur les effets chroniques à faible dose de substances chimiques présentes dans la matrice alimentaire (contaminants alimentaires et produits néoformés issus de la cuisson). Ces recherches ont vocation à déterminer l'impact des substances chimiques sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

➤ Des équipements structurants qui ancrent le pôle en Picardie :

La région Picardie et l'État ont soutenu, dans le cadre du CPER (Contrat de Projet Etat-Région) 2007-2013, des équipements structurants pour le pôle qui l'ancrent en Picardie, l'un sur la chimie proposé par l'INERIS (voie d'exposition : inhalation) et l'autre sur la biologie proposé par l'Institut Polytechnique LaSalle Beauvais (voie d'exposition : ingestion).

Cette plate-forme expérimentale pour validation et développement de méthodes alternatives a pour but de répondre aux besoins en bio-essais engendrés par le développement des études de Toxicologie environnementale ainsi qu'aux travaux de qualification des méthodes alternatives en expérimentation animale. La stratégie de réduction des essais animaux implique en effet, avant l'utilisation de méthodes alternatives, leur validation *in vivo*, à l'aide de modèles animaux utilisés comme « calibrateurs d'outils ».

Par ailleurs l'INERIS dispose d'une animalerie poisson ainsi qu'un mésocosme.

#### **Annexe 4 : les pôles nationaux à vocation applicative et technologique dans le domaine nucléaire**

##### **➤ L'engagement du CEA en Toxicologie et Écotoxicologie**

Plus de 250 chercheurs et ingénieurs sont directement engagés dans des travaux relatifs à la compréhension/prédiction des impacts des activités du CEA sur la santé humaine ou l'environnement. Les efforts sont portés dans trois directions principales, en phase avec les priorités internes : i) radiobiologie, Toxicologie des radionucléides, ii) toxicité des nanopoudres et impact environnemental des procédés de fabrication, iii) détection et contre-mesures médicales et environnementales vis-à-vis des menaces NRBC. Les équipes sont toutefois fortement implantées dans leurs environnements régionaux, leur donnant la possibilité d'interagir, le plus souvent par le biais des technologies développées au sein du CEA, sur des problématiques variées.

Les équipes engagées sont issues des différents pôles du CEA. Elles sont réparties sur les principaux centres, dessinant deux sous-ensembles distincts : un en Ile-de-France (Saclay, Fontenay-aux-Roses, Evry), l'autre dans le sud-est (Grenoble, Marcoule et Cadarache).

Du côté des sciences de vivant, les deux Instituts plus particulièrement concernés en Ile-de-France sont l'Institut de Biologie et Technologie de Saclay (IBITEC-S) et l'Institut de Radiobiologie et Cancérogenèse Moléculaire (IRCM). Dans le sud-est, il s'agit principalement de l'Institut de Biologie Environnementale et Biotechnologie (IBEB) et de l'Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant (IRTSV).

Des toxicologues opèrent également au sein des Directions des Sciences de la Matière (IRAMIS, Saclay), de la Recherche Technologique (Nanosafe, Grenoble), et de l'Énergie Nucléaire (DRCP, Marcoule).

Le CEA dispose de plusieurs plates-formes techniques de haut niveau capables de prendre en charge des projets de Toxicologie et ouvertes aux collaborations extérieures. Plusieurs programmes ont structuré les partenariats internes et externes<sup>24</sup>. Des partenariats de longue durée ont également été établis avec les industriels du domaine nucléaire (EDF, Areva).

Un programme transversal dédié a été mis en place en avril 2009 afin de coordonner l'ensemble des actions de l'Établissement dans les domaines Toxicologie-Écotoxicologie. Les sujets d'études prioritaires restent focalisés sur les radionucléides, les composés chimiques mis en œuvre dans le cycle du combustible nucléaire ou dans le cadre des nouvelles technologies pour l'énergie, ainsi que sur les nanopoudres. Les différents pôles opérationnels sont parties prenantes de la thématique qui bénéficie ainsi d'une véritable force multidisciplinaire et d'une connexion avec les réalités industrielles.

Les actions prioritaires en 2009 concernent les études de mécanismes moléculaires et cellulaires qui représentent le fondement de l'approche prédictive (transports, bioaccumulation, réponses cellulaires, etc.), ainsi que les preuves de concepts dans les domaines du traitement des intoxications (décorporants, antidotes) ou des pollutions (bioprocédés). Des efforts particuliers seront réalisés au niveau des plates-formes (bonnes pratiques de sûreté, de traçabilité et d'éthique) ainsi que pour favoriser le transfert de connaissances vers la recherche prénormative et la création de valeur industrielle.

Comme pour les programmes précédents, et en complément d'actions bilatérales ciblées (e.g. collaboration CEA-IRSN sur les faibles doses de rayonnements, collaboration CEA-INERIS sur les nanoparticules), le CEA souhaite mener ses actions dans une logique de coordination nationale. Une discussion est en cours avec le CNRS dans le domaine de l'Écotoxicologie.

##### **➤ L'engagement de l'IRSN en Toxicologie et Écotoxicologie**

La recherche en Toxicologie et en Écotoxicologie de l'IRSN est dédiée à l'évaluation du risque aux expositions aux rayonnements ionisants (exposition externe par irradiation, exposition interne par contamination) dans toutes ses composantes : risque pour

<sup>24</sup> Les exemples les plus représentatifs sont ToxNuc (programme inter-organismes CEA/CNRS/INSERM/INRA, 2001-2003), puis ToxNuc-Env (2004-2007), PIG ("Plasticité et Intégrité des Génomes") et Nanotox, programme interne soutenu par les programmes Nanosciences et Toxicologie.

l'environnement, risque pour la santé des personnes (travailleurs, patients, public) et ce, selon toutes les modalités d'exposition possible (aiguës ou chroniques, fortes ou faibles doses). Les laboratoires sont principalement implantés en Ile-de-France (Fontenay-aux-Roses) : Le Laboratoire de Radiotoxicologie expérimentale (LRTOX), le Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID), le laboratoire de radiochimie (LRC), le laboratoire d'évaluation de la dose interne (LEDI). Hormis le laboratoire de radio-Écologie de Cherbourg-Octeville (LRC) (compartiments marin, estuarien, atmosphérique et terrestre côtier), les laboratoires concernés par l'Écotoxicologie sont implantés en région PACA sur le site CEA de Cadarache : le laboratoire de radio-Écologie et d'Écotoxicologie de Cadarache (LRE) et le laboratoire de modélisation environnementale (LME).

Sur les thèmes qui assurent la continuité entre Toxicologie et Écotoxicologie, l'effort porte plus précisément sur l'étude des conséquences écologiques et sanitaires des expositions chroniques environnementales à des faibles doses de radioactivité (programme ENVIRHOM reposant sur la mise en œuvre d'études expérimentales), l'étude de pathologies observées chez les populations vivant sur des territoires contaminés (retombées de l'accident de Tchernobyl, programme EPICE reposant sur la mise en œuvre d'études cliniques) ou encore sur l'élaboration des outils d'anticipation et de monitoring de l'environnement.

En Toxicologie humaine l'IRSN dispose d'une bonne expérience et de modèles pour la contamination interne *in vivo* par voies d'ingestion, de blessure cutanée et d'inhalation, de manière répétée et surtout chronique (par exemple sur les deux tiers de la durée de vie d'un animal). Les études sur la toxicité des radionucléides inhalés sous formes de particules ou d'aérosols bénéficient du soutien et de l'expérience d'un laboratoire spécialisé dans les développements des techniques de génération et de mesure des aérosols, dont les aérosols nanostructurés de propriétés variables. De manière générale, les activités expérimentales sont dédiées à l'étude de la biocinétique des radionucléides (également des substances chimiotoxiques) et de leurs effets biologiques sur les grandes fonctions physiologiques d'organisme vivant (modèle rongeur, adulte et en croissance). Les systèmes et fonctions étudiés sont le système nerveux central, le système immunitaire, le système cardiovasculaire, la reproduction, les métabolismes majeurs de l'organisme (xénobiotiques, vitamine D...). Ces activités sont en interface avec le développement de modèles qui établissent les liens entre les effets biologiques observés et la dose absorbée (modélisation des dépôts d'énergie à l'échelle de la cellule, de l'organe et de l'organisme entier). En complément des études expérimentales précitées, des études épidémiologiques sont menées à partir du suivi de cohortes exposées à des rayonnements ionisants, les travailleurs du nucléaire et des populations exposées sur les territoires contaminés.

En Écotoxicologie, les études portent principalement sur les phénomènes gouvernant le transport, les transferts et l'accumulation des polluants issus des activités nucléaires (radionucléides et substances chimiques associées) dans les écosystèmes terrestres, aquatiques continentaux ainsi que sur les effets de ces polluants sur les organismes. Les expérimentations sont réalisées en milieu contrôlé et sur le terrain. Ces activités sont en interface avec les activités de modélisation opérationnels qui développent des outils permettant d'évaluer l'évolution des concentrations en radionucléides et les effets potentiellement induits dans l'ensemble des compartiments de la biosphère, résultants de rejets accidentels ou chroniques, et des bases de données.

En plus des collaborations nationales et internationales, les équipes précitées de l'IRSN collaborent avec d'autres équipes de recherche au niveau régional (par exemple au sein du projet fédérateur ECCOREVE). Les industriels du nucléaire et la DGA ont manifesté leur intérêt sur certaines actions de recherche et participent à leur financement.

#### ➤ Plateaux techniques « Écotoxicologie-Toxicologie humaine » de l'IRSN

L'IRSN possède sur Cadarache plusieurs installations dont deux de statut ICPE. Des écosystèmes simplifiés terrestres et aquatiques continentaux sont mis en place pour réaliser des expériences de contamination par des radionucléides (tous types d'émetteurs) et d'irradiation chronique gamma (dispositif MICADO-Lab). Parmi les outils disponibles, on compte : un plateau analytique complet dédié au traitement d'échantillons et à la mesure des radionucléides émetteurs  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  ; un plateau d'immunohistologie, des appareils de microlocalisation des radionucléides dans les tissus (microscope électronique à

transmission couplé à une sonde X) ; un plateau adapté aux dosages de composés chimiques et biochimiques (ICP-AES, ICP-MS, HPLC pour protéines, chromatographie ionique et électrophorèse capillaire pour cations et anions majeurs et acides organiques à faibles poids moléculaires, analyseur de carbone en solution et en phase solide...).

Pour la Toxicologie humaine, l'IRSN dispose d'une animalerie agréée pour l'hébergement d'animaux contaminés par des radionucléides ou des métaux stables. Les contaminations peuvent être réalisées par voies d'ingestion ou d'inhalation (système « nose-only » avec générateurs de particules de taille micrométrique ou nanométrique). Le laboratoire est équipé de dispositifs permettant les études fonctionnelles types EEG, ECG et des tests de comportement (mémoire, anxiété...). D'autres plateaux techniques sont dédiés aux études *ex vivo* (électrophysiologie ; chambre de Ussing, cellules de Franz...) et aux études *in vitro* (salles de cultures niveau P2). Plusieurs plateaux analytiques sont constitués dont un dédié à la biologie, avec un plateau complet en histologie, un plateau protéomique et différentes techniques de microscopies (microscopies confocale, intravitale...) et un plateau analytique d'éléments stables dont un dédié à la microlocalisation des éléments (microscopie électronique à transmission couplée à une sonde X, SIMS).