

## Feuille de route Transition Ecologique

### Initiative française pour la recherche en environnement santé

(dans les domaines Toxicologie, Ecotoxicologie, Epidémiologie et sciences sociales)

Références : Feuille de route Pour une Transition Ecologique septembre 2012

Contributions :

- Groupe Inter Alliance Allenvi Aviesan Toxicologie Ecotoxicologie
- Groupes Thématiques AllEnvi Risques Naturels et Environnementaux, Biologie Végétale et Biotechnologies- Chimie durable
- ITMO Santé Publique, Santé-Environnement
- Groupe Epidémiologie
- Groupe Sciences Humaines et Sociales
- Groupe DGCIS sur la toxicologie industrielle
- Groupe GOSS Chlordécone

## Avant propos

A l'occasion de la conférence environnementale, le gouvernement a affirmé le caractère prioritaire de la recherche dans le domaine environnement-santé. Il a demandé un plan d'action pour dégager les objectifs de recherche, identifier les moyens à mettre en œuvre et organiser le suivi.

Ce plan d'action doit se situer dans une perspective européenne et internationale. Dans ce cadre, on peut constater que :

- L'Europe, et la France en particulier, sont pionniers dans le domaine de la réglementation des substances chimiques, notamment par la mise en place de REACH, les méthodes alternatives pour les tests de cosmétique, etc. La France a été précurseur dans certains domaines réglementaires comme la restriction du Bisphénol A et les expertises des agences sanitaires tiennent largement compte des résultats de la recherche.
- Cet effort réglementaire ne s'est pas accompagné d'un effort identique en termes de recherche. Malgré quelques programmes européens et français, la visibilité de la recherche nord-américaine en toxicologie est plus forte, notamment en raison de grands projets impliquant des instituts et des agences (par exemple Tox21<sup>1</sup>). Il y a donc un hiatus entre effort réglementaire et effort de recherche : « We have the rules, they have the tools ».
- Le domaine santé environnement affecte plusieurs secteurs industriels comme la chimie, les nanotechnologies, la pharmacie, l'agriculture, etc. L'investissement de ces différents secteurs en toxicologie et écotoxicologie est inégal. Les industriels réclament un guichet unique public pour exprimer leurs besoins.
- La délocalisation des tests toxicologiques traditionnels vers des pays émergents nécessite une focalisation des entreprises vers des tests innovants et donc un rapport étroit avec la recherche.
- La demande sociétale s'exprime à l'échelle européenne et mondiale, notamment au travers d'ONG très actives dans le domaine.

Nous proposons une **Initiative Française pour la Recherche en Environnement Santé** (IFRES) coordonnée par l'inter-alliance et visant à définir la stratégie de recherche, assurer le suivi, représenter les forces de recherche auprès des institutions et des agences internationales et nationales.

Le présent plan d'action, établi par les alliances Allenvi, Aviesan et Athéna prévoit une série d'actions de recherche qui constituent un effort significatif tenant compte des contraintes budgétaires actuelles. Ce plan dépendra de l'efficacité de sa coordination mais également de la contribution effective que les nombreux acteurs (organismes de recherche, agences de financement, structures de coopération diverses, ministères, etc) consacreront à ces actions. Il est proposé une analyse régulière des efforts de chacun sous la forme d'un rapport annuel établi par le groupe inter-alliances à destination du gouvernement.

**Ce plan d'action constitue une proposition du Groupe inter-alliances aux présidents des alliances, il n'engage évidemment pas les représentants des ministères et agences invités aux réunions du GIA.**

---

1 <http://epa.gov/ncct/Tox21/>

## Résumé

Les conséquences de la contamination de l'environnement sur la santé humaine et sur celle des écosystèmes sont l'une des préoccupations majeures de nos concitoyens. Alors que certains de ces effets sont avérés, d'autres demeurent incertains ; un effort de recherche sans précédent est nécessaire pour comprendre ces effets, réduire ces incertitudes et éclairer les pouvoirs publics et la population.

L'Initiative Française pour la Recherche en Environnement-Santé (IFRES) constitue la réponse proposée à la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche en réponse à la feuille de route du Premier ministre dans le cadre de la transition écologique. Cette initiative a pour objectif de structurer la recherche dans les domaines de la toxicologie, de l'écotoxicologie, de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales pour mieux comprendre, prédire et prévenir les risques liés à la dissémination de substances chimiques dans l'environnement. Ces risques s'entendent aussi bien pour les impacts sur la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes que pour la santé humaine.

Pour répondre aux défis scientifiques, L'IFRES propose de faire évoluer les approches actuelles dans le domaine au profit d'une nouvelle vision plus intégrée en Toxicologie, en Écotoxicologie et plus généralement en Environnement-Santé :

1. **Adopter une approche systémique des effets toxiques.** Les approches traditionnelles très focalisées, de type « un contaminant-une cible », sont nécessaires et utiles mais ont trouvé leurs limites. Il est donc nécessaire de s'approprier les concepts de la biologie des systèmes, de la théorie des réseaux, de la physiopathologie humaine intégrée, de l'épigénétique, de l'écologie de la biodiversité et d'une vision intégrée des écosystèmes pour affiner nos connaissances sur la toxicité des contaminants et proposer une transformation ambitieuse des sciences réglementaires (« regulatory sciences »)
2. **Intégrer l'ensemble des expositions.** L'objectif est de passer d'une approche fragmentée par contaminant et par stress à une **approche intégrée** de l'ensemble des expositions et des stress. Cela implique d'aborder progressivement l'exposome et les effets multistress sur les écosystèmes et sur les populations humaines. Une intégration des stress psychologiques et socio-économiques avec les stress physiques est nécessaire pour une analyse plus complète des effets sur la santé.
3. **Se doter des infrastructures et des moyens multidisciplinaires pour répondre aux défis scientifiques** notamment en sciences analytiques, en modélisation, en biologie moléculaire et cellulaire, en imagerie, en cohortes environnementales et en sciences humaines et sociales.

Sur le plan organisationnel, les objectifs de l'IFRES sont de :

1. **Proposer une organisation ad hoc pour mobiliser la recherche rapidement** dans un domaine d'intérêt, par exemple les Perturbateurs Endocriniens, les nanomatériaux, les produits de substitution, etc. Cette mobilisation peut s'avérer nécessaire en cas de crise sanitaire et environnementale
2. **Proposer un guichet unique pour les industriels et promouvoir le développement de la formation et de l'expertise à l'échelle internationale.**

L'Initiative prévoit des programmes nationaux de recherche qui soutiennent la communauté scientifique en environnement-santé en s'attachant à bien couvrir l'ensemble des disciplines concernées. Outre des programmes (ANR) de périmètre général, le caractère préoccupant de certains polluants ou les besoins des agences de sécurité sanitaire nécessite de prévoir des programmes spécifiques. L'initiative propose également une série de mesures afin de créer et entretenir des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels. Elle comporte 18 actions dont 16 sont opérationnelles et 2 concernent la coordination et le suivi par les trois alliances Allenvi, Aviesan et Athéna.

Le présent document identifie le cadre global du thème traité par l'Initiative qui associe les disciplines citées dans la mesure où ces sciences abordent les questions relatives aux substances toxiques en termes d'exposition environnementale ou alimentaire et d'effet sur les écosystèmes et la santé humaine. Il explore l'état des forces de recherches dans ce domaine en s'appuyant notamment sur les travaux des alliances et une analyse des plate-formes scientifiques en appui aux besoins d'investigation du domaine environnement-santé et des analyses bibliométriques. Il souligne les principaux enjeux scientifiques et défis de connaissance auxquels est confronté l'impérieuse nécessité de prédire les risques liés aux substances chimiques. Il analyse enfin, avant de proposer un plan d'action, les programmes de recherche en cours au niveau national, européen et international.

Les actions du plan impliquent l'engagement de nombreux partenaires, engagement coordonné par les alliances à l'aide d'un groupe inter-alliances constitué d'experts de disciplines diverses. Cet engagement qui concerne autant les établissements publics d'enseignement supérieur et de recherche, les organismes de recherche que les agences de financement et les ministères nécessite des arbitrages au plus haut niveau sur les priorités de tous ces acteurs publics. Les alliances auront à cet égard un rôle d'appui au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.

Aujourd'hui, alors que de nombreuses pistes de recherche bouleversent la chimie et l'ingénierie en général, et leurs nombreuses applications, l'évaluation des risques fait planer une menace sur les processus d'innovation eux-mêmes. Il s'agit autant des échecs liés à l'apparition non anticipée de maladies ou d'impacts environnementaux intolérables après que des efforts d'investissement auront été consentis que de la levée d'une méfiance sociale liée à l'insuffisance des procédures d'évaluation ou de concertation. C'est dans une innovation responsable pour un développement durable que se situe l'ambition réelle de ce plan d'action

# Table des matières

<b>Avant propos</b> .....	<b>2</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>3</b>
<b>1.Cadrage global</b> .....	<b>9</b>
1.1.Périmètre.....	10
1.2.Méthode de travail.....	11
1.3.Agenda et livrables.....	11
<b>2.État des lieux des forces de recherches</b> .....	<b>12</b>
2.1.Les infrastructures de recherche.....	12
2.2.Besoins Méthodologiques et Technologiques.....	14
2.3.Les projets de recherche nationaux, européens et internationaux .....	16
<i>2.3.1.Niveau national</i> .....	<i>16</i>
<i>2.3.2.Niveau européen</i> .....	<i>17</i>
<i>2.3.3.Niveau international</i> .....	<i>18</i>
Agence de protection de l'environnement américaine (US EPA).....	19
ToxCast et Tox21.....	19
Human toxome.....	19
Autres programmes.....	19
2.4.Analyse bibliométrique.....	20
<i>2.4.1.Revues scientifiques et médicales du champ de l'Aviesan</i> .....	<i>20</i>
<i>2.4.2.Revues du champ d'Allenvi</i> .....	<i>21</i>
<i>2.4.3.Revues de sciences humaines et sociales</i> .....	<i>24</i>
<b>3.Objectifs scientifiques</b> .....	<b>26</b>
3.1.Mieux comprendre les expositions : sur le chemin de l'exposome.....	26
<i>3.1.1.Identifier, caractériser et quantifier la contamination, la mesure chimique, biologique et écologique.</i> .....	<i>27</i>
<i>3.1.2.Caractériser la métabolisation et le transfert des contaminants.</i> .....	<i>28</i>
3.2.Mieux comprendre et prédire les effets des contaminants et la vulnérabilité des écosystèmes et des populations humaines.....	29
<i>3.2.1.Analyser les mécanismes toxiques dans le domaine des faibles et très faibles doses, des mélanges et des effets chroniques qui en résultent.</i> .....	<i>29</i>
<i>3.2.2.Comprendre la vulnérabilité des écosystèmes des populations et des individus.</i> .....	<i>29</i>
3.3.Mieux comprendre les expositions multiples et les interactions avec d'autres stress « environnementaux » : une vision intégrée.....	30
<i>3.3.1.Une nouvelle approche de l'étude des mélanges de toxiques.</i> .....	<i>30</i>
<i>3.3.2.Interaction avec des stress psychologiques, sociaux et économiques.</i> .....	<i>30</i>
<i>3.3.3.Effets de pressions multiples sur les écosystèmes</i> .....	<i>31</i>
3.4.Mieux comprendre les facteurs économiques, sociaux et culturels qui déterminent l'exposition des populations.....	31
<i>3.4.1.Comportements et expositions aux risques « santé environnement »</i> .....	<i>32</i>

3.4.2. Les perceptions profanes des risques « santé environnement ».....	32
3.4.3. Vulnérabilités et inégalités.....	32
3.4.4. Justice environnementale.....	32
3.4.5. Santé, environnement : dynamiques sociales des risques, déterminants sociaux de la santé et de la maladie, représentations et pratiques face aux épidémies.....	33
Dynamiques sociales des risques : victimes, expertises, normes, réparation.....	33
Déterminants sociaux de la santé et de la maladie.....	33
Gestion des épidémies : représentations, connaissance, pratiques .....	34
Santé et travail.....	34
3.4.6. Place des sciences humaines et sociales dans les méthodes intégrées (recueil et couplage de données, modélisation) et la connaissance des populations.....	34
Approches socio-historiques des normes et des imputations causales .....	35
Perceptions, pratiques sociales, comportements, rôles des acteurs publics et privés ..	35
Connaissances des populations.....	35
Émergence et gestion des risques et des crises.....	35
Action collective et politiques publiques.....	36
Enjeux économiques.....	36
3.5. Développer la modélisation pour mieux comprendre et prédire.....	36
3.5.1. Modèles physiologiques de type PBTK.....	36
3.5.2. Relations Structure-Activité.....	37
3.5.3. Biologie de systèmes : intégration des omiques, réseaux, identification de voies de toxicité, modélisation des interactions .....	37
3.5.4. Modélisation des structures et processus biologiques.....	37
3.5.5. Modélisation des écosystèmes.....	38
3.6. Développer une analyse réflexive à l'égard des dispositifs passés et présents de prévention et de gestion des risques.....	39
3.6.1. Comment évaluer le système actuel d'évaluation et de gestion des risques ?.....	39
3.6.2. L'expertise scientifique : comment mieux articuler le savant et le politique ?.....	39
3.6.3. Que peuvent nous enseigner les crises passées ?.....	39
3.6.4. Comment prévenir efficacement les risques à un coût économiquement acceptable ? .....	39
<b>4. Programmes spécifiques.....</b>	<b>41</b>
4.1. Les perturbateurs endocriniens et les produits de substitution. ....	41
4.2. Les pesticides, y compris la Chlordécone. ....	42
4.3. Les nanomatériaux et particules fines. ....	43
4.4. Les ondes électromagnétiques. ....	44
4.5. Les substances radioactives / les rayonnements ionisants.....	45
4.6. OGM, biologie synthétique et ingénierie biologique.....	46
4.7. Voies d'exposition : air, eaux, sols, alimentation.....	46
4.8. Les pathologies.....	47
4.9. Méthodes alternatives à l'expérimentation animale.....	48
<b>5. Structurer la recherche pour éclairer les politiques publiques.....</b>	<b>49</b>
5.1. Organisation générale : Initiative nationale interalliances.....	49
5.1.1. Objectifs : .....	49
5.1.2. Gouvernance : .....	50
5.1.3. La question des moyens.....	50

5.2.Le plan d'action.....	51
<b>5.2.1.Mission 1 : Renforcer les capacités de recherche.....</b>	<b>51</b>
Action 1 : Renforcer l'épidémiologie.....	51
Action 2 : Renforcer les Sciences humaines et Sociales dans le champ environnement, santé et toxicité.....	52
Action 3 : Renforcer les plate-formes de recherche et les systèmes d'information.....	52
<b>5.2.2.Mission 2 : organisation de réseaux capables de mener des projets d'envergure nationales ou internationale.....</b>	<b>53</b>
Action 4 : Pérenniser le réseau Antiopes avec une vision internationale.....	53
Action 5 : Renforcer les sites et les pôles régionaux.....	54
Action 6 : Coordonner les efforts des organismes et universités.....	54
Action 7 : Créer un centre de prévalidation méthodologique.....	54
<b>5.2.3.Mission 3 : programmation et soutien à des appels d'offre nationaux et régionaux ....</b>	<b>54</b>
Action 8 : Créer un programme de cinq ans à l'ANR.....	54
Action 9 : Soutenir le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE).....	55
Action 10 : Maintenir le Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNREST) de l'ANSES.....	55
Action 11 : Interagir avec les Plans Santé.....	56
Action 12 : Renforcer les actions de recherche du plan Ecophyto.....	56
Action 13 : Favoriser le développement inter-organisme du Programme de recherche pluridisciplinaire en Toxicologie Nucléaire et en Nanotoxicologie.....	56
<b>5.2.4.Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels .....</b>	<b>57</b>
Action 14 : Développer la formation en santé et environnement.....	57
Action 15 : Mobiliser l'expertise pour les pouvoirs publics.....	57
Action 16 : Participer aux travaux internationaux.....	58
Action 17 : Apporter des services aux industriels.....	59
<b>Évaluer et rendre-compte.....</b>	<b>60</b>
Action 18 : Implication des alliances dans l'animation de l'Initiative.....	60
Action 19 : Etablir et publier un bilan annuel .....	61
<b>Conclusion.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexe 1 : Tableau des actions.....</b>	<b>63</b>
<b>Annexe 2 : Proposition comité épidémiologie.....</b>	<b>65</b>
<b>Annexe 3 : Proposition Allenvi.....</b>	<b>68</b>
<b>Annexe 4 : Proposition Athéna.....</b>	<b>70</b>
<b>Annexe 5 : Fiche « Groupe de travail interalliances » Toxicologie Ecotoxicologie.....</b>	<b>73</b>
<b>Groupe Interalliances.....</b>	<b>75</b>
<b>Invités pour ce travail.....</b>	<b>76</b>
ANSES.....	76
INVS.....	76
ANR.....	76
INCA.....	76
Ministères.....	76
<b>Annexe 6 : Point d'étape sur le programme Chlordécone.....</b>	<b>77</b>

<b>Annexe 7 : Devenir du programme CESA de l'ANR.....</b>	<b>79</b>
<b>Annexe 8 : Lettre de mission.....</b>	<b>80</b>

## Index des illustrations

Illustration 1: Cartographie des plate-formes et plateaux techniques nationaux.....	15
Illustration 2: Classement des pays par leur production scientifique en écotoxicologie.....	22
Illustration 3: Carte de localisation de l'origine des publications en écotoxicologie en France.....	23
Illustration 4: Répartition des disciplines de SHS concernées par les enjeux de toxicologie et d'écotoxicologie.....	25

## Index des tableaux

Tableau 1: Nombre de projets dans les appels offre Santé environnement de l'ANR .....	16
Tableau 2: Indices de citation des 10 pays les plus producteurs en nombre de publications .....	21
Tableau 3: indices de visibilité de cinq pays européens dans le domaine santé, environnement, substances toxiques.....	21
Tableau 4: Nombre de publications des vingt premiers établissements français en écotoxicologie.....	24
Tableau 5: Éléments types de rapportage pour chacun des acteurs du plan d'action.....	61
Tableau 6: Récapitulatif de l'ensemble des actions de ce plan réparties en trois missions avec les opérateurs concernés et les leviers d'action.....	64

## 1. Cadrage global

La conférence environnementale a traité la question essentielle, selon les termes du Président de la République, des risques associés à des polluants mal appréhendés ainsi que des conséquences de la dégradation de notre environnement sur l'augmentation d'un certain nombre de pathologies chroniques auxquelles nous résistons aujourd'hui.

La table ronde environnement-santé a fait émerger les enjeux importants : mieux connaître les effets des substances et de leurs substituts, mettre en place les évaluations de risque nécessaires, assurer l'information du public, développer la formation de tous les secteurs professionnels de la société

La feuille de route pour une transition écologique traduit ces attentes sous la forme de propositions d'actions prioritaires pour prévenir les risques sanitaires environnementaux. Elle relève spécifiquement la nécessité de mobiliser les acteurs de la recherche actuellement dispersés afin de favoriser la convergence des laboratoires sur des thèmes relevant du champ «santé environnement» et l'implication conjointe des acteurs de l'expertise scientifique.

Les alliances AllEnvi, Aviesan et Athena sont ainsi sollicitées pour proposer un plan d'action conjoint, faisant le lien entre la prévention, l'épidémiologie et la recherche fondamentale en liaison étroite avec les ministères concernés et l'ANR, impliquant les établissements d'enseignement supérieur, les organismes de recherche et les agences comme l'Anses, l'Inca, l'IRSN et l'Ineris. Il est nécessaire de développer une recherche en toxicologie et éco-toxicologie préventive.

A l'instar du plan proposé pour la Chlordécone<sup>2</sup>, dans un périmètre plus restreint, les alliances ont montré leur capacité à répondre de manière conjointe à une sollicitation dans ce champ d'activité. Le plan d'action Chlordécone concerté au sein du Groupe d'orientation et de suivi scientifique (GOSS) issu d'AllEnvi et d'Aviesan a permis de prendre en compte des éléments essentiels dans la mise en œuvre d'une stratégie de recherche et d'expertise sur un contaminant, son transfert dans les milieux, les risques associés et les hypothèses de remédiation.

Les propositions faites ici visent à traiter des points critiques identifiés i) proposer une vision globale sur la question, ii) mobiliser une communauté scientifique élargie, iii) favoriser une coordination entre les organismes de recherches concernés et iv) avancer significativement du point de vue connaissance vis-à-vis des grandes questions posées.

Ce document propose enfin une méthode de travail et un calendrier pour l'établissement d'un plan d'action.

---

<sup>2</sup> [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_d\\_action\\_contre\\_la\\_pollution\\_par\\_la\\_chlordecone\\_en\\_Guadeloupe\\_et\\_en\\_Martinique\\_2011-2013.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_d_action_contre_la_pollution_par_la_chlordecone_en_Guadeloupe_et_en_Martinique_2011-2013.pdf)

## 1.1. Périmètre

Ces propositions visent à appréhender globalement la recherche sur les dangers et les risques liés aux contaminants physiques, chimiques et biologiques de l'environnement.

Elles mobilisent conjointement les sciences de l'environnement au sens large au sein d'AllEnvi et les sciences de la vie et de la santé au sein d'Aviesan ainsi que les sciences humaines et sociales au sein d'Athena, dans la mesure où ces sciences abordent les questions relatives aux substances toxiques en termes d'exposition environnementale ou alimentaire et d'effet sur les écosystèmes et la santé humaine.

Le plan d'action se donnera comme ambition d'intégrer l'ensemble du cycle de vie des contaminants, en considérant la caractérisation des sources et des voies de transferts des contaminants dans l'environnement, l'exposition et les effets sur les écosystèmes ainsi que sur l'Homme et la société. Résolument préventif, ce plan n'aborde pas les technologies de production propre ou de remédiation qui sont de la responsabilité des acteurs économiques. En revanche les outils d'évaluation des risques qu'il développe pourront être utilisés pour caractériser l'efficacité des mesures de gestion et de remédiation des risques.

Il faudra également considérer, tout en privilégiant une vision intégrée et globale, les interrogations grandissantes concernant les contaminations multiples et diffuses, étendues sur une large échelle géographique comme par exemple dans le milieu marin, les effets chroniques à faible dose, les contaminants émergents, les interactions entre différents facteurs de stress et les états de vulnérabilité.

Enfin, les enjeux de perception des risques, le lien bénéfique - risque, les comportements face au risque, les interactions entre exposition et pauvreté et l'exploration des possibilités de prévention dans un contexte de mondialisation des marchés font également partie de ce périmètre. Ce dernier point impliquera notamment les chercheurs des sciences humaines et sociales.

Cette proposition prend en compte l'expertise et les applications possibles des recherches. Le développement d'outils d'évaluation, de mesure ou de surveillance de l'exposition et des effets constitue un champ d'application avec notamment les systèmes de gestion de l'information spatiale et de modélisation géo-référencée, l'interopérabilité de ces systèmes, c'est à dire leur capacité à partager des informations, les méthodes alternatives pour réduire l'usage des modèles animaux, les biomarqueurs d'exposition et les biomarqueurs prédictifs d'effets, la mise en œuvre de divers systèmes d'assurance qualité (programme QUASIMEME en chimie et BEQUALM en biologie), la proposition de seuils de contaminations chimiques et d'effets biologiques dans le cadre de la convention marine OSPAR, les outils intégrateurs de cartographie des vulnérabilités. L'expertise concerne : l'évaluation des risques en appui de la réglementation qui devrait être abordée avec les agences compétentes, l'Anses, et les instituts tels que l'Inca, l'Ineris, l'Invs ; l'identification de produits de substitution dénués de toxicité ou de persistance dans l'environnement ; les actions de prévention destinées à réduire les émissions de polluants ; et les instruments économiques de régulation des pressions anthropiques.

Cette proposition envisagera également les mesures permettant d'accroître la présence d'experts français au sein des instances européennes et internationales d'harmonisation des outils techniques et de concertation scientifique en amont des décisions. Enfin comme l'a souligné la conférence environnementale, il est important de

considérer le besoin d'information et de formation de tous les secteurs professionnels de la société, de communiquer vers le public et le monde éducatif.

## **1.2. Méthode de travail**

Le Groupe Inter-Alliances AllEnvi, Aviesan (GIA) a été sollicité par les alliances pour construire un plan d'action. Ce groupe, basé sur des compétences en toxicologie et écotoxicologie, y compris le devenir des toxiques dans l'environnement, a été élargi pour intégrer des experts d'autres disciplines (épidémiologie, sciences humaines et sociales). La mise en place d'un dialogue avec l'alliance Athena a pour but de compléter les priorités de recherche du domaine par des questions plus spécifiques des enjeux sociaux liés aux risques sanitaires environnementaux.

Le GIA ainsi élargi a analysé les différentes attentes et propositions de la feuille de route Transition Ecologique et s'est appuyé sur les éléments de réflexion suivants : état des lieux des compétences et du dispositif de recherche, besoin en infrastructures de recherche, projets de recherches existants, état des connaissances et pistes de recherche. Il a rassemblé et analysé les documents existants produits par le Groupe InterAlliance, par l'ANR et par certains organismes. Le GIA a actualisé ces éléments d'état des lieux et de proposition de pistes de recherche. Des études complémentaires (Bibliométrie, Infrastructures...) ont complété les informations nécessaires pour proposer un plan d'action.

Le plan prévoit la mise en place d'un mécanisme de soutien à la recherche interdisciplinaire en Toxicologie, Écotoxicologie et Épidémiologie et fait des propositions concrètes pour sa mise en œuvre, sans pour autant prévoir de structure dédiée à cet effet. Il traite également les questions relatives à l'expertise et à la formation en s'appuyant sur les agences et instituts compétents.

## **1.3. Agenda et livrables**

Le Groupe InterAlliance AllEnvi, Aviesan animé par Robert Barouki et Eric Vindimian a été chargé de définir un plan d'action national. Le groupe a organisé deux réunions pour synthétiser l'ensemble des informations et poser les bases du plan d'action. Les compte-rendus de ces réunions sont annexés au présent document

## 2. État des lieux des forces de recherches

La feuille de route « Pour une Transition Écologique » acte le fait que les activités de recherche et d'expertise dans les domaines respectifs de la santé et de l'environnement sont souvent menées dans des laboratoires ou des structures différentes. On le voit clairement dans la constitution de deux alliances nationales (AllEnvi et Aviesan), l'une dans le domaine de la santé et l'autre dans le domaine de l'environnement.

Ce constat était déjà porté par le groupe de travail SNRI<sup>3</sup> qui identifiait des sous-ensembles disjoints avec 4 grands pôles interrégionaux en toxicologie et 7 pôles régionaux ou interrégionaux en écotoxicologie et soulignait la nécessité d'une coordination nationale pour donner une visibilité à la toxicologie et l'écotoxicologie et développer de façon coordonnée une toxicologie et une écotoxicologie prédictives. Le groupe s'est appuyé sur l'analyse du groupe de travail SNRI, qui est toujours d'actualité, pour proposer dans son rapport la création d'un « Partenariat national de recherche en toxicologie et écotoxicologie », entité qui jouerait un rôle central de coordination des efforts et de favoriser le rapprochement de communautés scientifiques complémentaires.

La conférence environnementale recommande, qu'outre la toxicologie et l'écotoxicologie, l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales soient associées au plan d'action, ce qui lui donnerait un périmètre large dans le domaine santé et environnement.

### 2.1. Les infrastructures de recherche

Le terme infrastructure de recherche englobe un spectre large, depuis des observatoires in situ, des plates-formes expérimentales et analytiques, des plateaux techniques notamment pour les modèles cellulaires et d'organes in vitro et pour les approches omiques, des animaleries dédiées ainsi que des bases de données et des plates formes de recherche in silico et modélisation.

Avant d'être sollicité pour établir un plan d'action, le GIA avait identifié les infrastructures comme un enjeu important pour le développement des recherches en toxicologie et écotoxicologie. Différents projets d'infrastructure spécifiques avaient été déposés dans le cadre du programme investissements d'avenir, mais seuls quelques rares projets très ciblés ont été retenus : NanoID (détection de nano particules), MARSS & EcoX (plates formes analytiques éléments traces métalliques dans l'environnement). Un projet plus intégré d'infrastructure en biologie-santé a été proposé fin 2011 mais il n'a pas été retenu. Cette infrastructure, PEPITE (pour Partnership for Effect Prediction in Toxicology and Ecotoxicology), correspondait à un réseau de plateformes expérimentales essentiellement liées à la toxicologie et l'écotoxicologie à différentes échelles (de l'in vitro aux écosystèmes reconstitués) et des infrastructures analytiques, notamment celles dédiées aux outils -omiques, associées mais aussi au développement

---

<sup>3</sup> Rapport du groupe de travail sur la stratégie nationale de recherche en Toxicologie et Écotoxicologie. Groupe de travail MESR/DGRI/SSRI-A4 disponible à l'adresse : [http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/95/0/Rapport\\_Toxx-ecotoxx-v6final\\_148950.pdf](http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/95/0/Rapport_Toxx-ecotoxx-v6final_148950.pdf)

d'approches globales comme la modélisation. L'objectif n'était pas d'inclure tout le monde de l'observation de l'environnement mais de focaliser sur les instruments qui permettent la prédiction des risques.

Une étude réalisée par le Groupe Inter Alliance, dresse un état des lieux de ces infrastructures. Voici les conclusions de cette étude :

Le comité a observé des typologies de 30 Plateaux Techniques/Plates-Formes (PT/PF) très variées qui, pour partie, dépendent du domaine d'activité, de l'historique du laboratoire, de la politique interne au laboratoire, de l'impact de la région et des actions stratégiques des EPST et EPIC. Les modèles économiques vont du plateau interne au laboratoire avec une ouverture qui de fait correspond à un travail collaboratif, aux véritables plates-formes, avec des recrutements de CDD et parfois de CDI. Cette diversité se répercute sur la tarification des prestations qui va de l'approximation au calcul de leur coût avec en général un prix en interne et un autre en externe avec prise en compte des salaires.

En termes de personnel, la taille des PT/PF est très variable, d'une personne à 50 (un cas), avec une moyenne d'environ 4,8. Lorsque la structure est de type plate-forme, des personnels titulaires (EPST, EPIC, Universités...) sont mis à disposition temps-plein, ce qui illustre le soutien des laboratoires pour la création de ces structures. Cette implication des directions de laboratoire avec, par ailleurs, une recherche de financement, en particulier régional et européen (dans le cadre du CPER), a pour conséquence de maintenir presque toujours un lien fort entre la plate-forme et l'activité de recherche en interne. Cependant, certaines plates-formes ont un budget indépendant de celui du laboratoire, tout en maintenant un lien avec le laboratoire, alors que d'autres évoluent vers une structure de type UMS. Nous ne privilégions pas de modèle, tout dépend de l'historique, du domaine d'activité, du responsable de plate-forme, de considérations de stratégie des organismes de recherche, voire de la région.

Des instrumentations telles que la RMN ou la spectrométrie de masse sont spécifiquement utilisées pour répondre à des programmes de toxicologie humaine ou environnementale. De même des compétences analytiques en géologie et géosciences sont pour partie orientées vers l'écotoxicologie en raison soit d'appel d'offre, soit la présence d'un biologiste dans un laboratoire de chimie. Le plan d'action devra prévoir des leviers spécifiques afin d'attirer de nouveaux PT/PF vers l'(eco)toxicologie. Cet ensemble de plates-forme n'a pas pour vocation une structuration avec un management national pour au moins deux raisons:

- Une structuration nationale requiert une certaine homogénéité soit d'instrumentation, soit thématique. Or les instruments sont très variés et si la toxicologie et l'écotoxicologie partagent certains instruments analytiques et approches, des différences sont notables entre une recherche qui nécessite une utilisation de PT d'imagerie cellulaire et celle qui utilise des cosmes, ne serait-ce que pour la durée de l'expérimentation.
- Avec l'appel d'offre grand emprunt et le programme INBS, des réseaux ont été financés qui ont de fait une organisation nationale.

En revanche la cartographie PEPITE nous permet d'évaluer les forces et faiblesses du support instrumental pour la recherche en toxicologie et écotoxicologie.

**Forces :** Quelques structures de niveau national, ouvertes avec une recherche technologique de haut niveau et une stratégie de développement réfléchi et concertée.

Mise en réseau de plates-formes soit en région, soit au plan national par exemple avec le financement du programme grand emprunt

**Faiblesses :** Faible taille de la communauté des toxicologues et écotoxicologues. Trop de PT internes aux laboratoires avec un faible intérêt pour une politique d'assurance qualité et ouverture faible. Quasi-absence de plate-forme de niveau européen et de lien avec les réseaux européens. Peu d'interactions avec le secteur industriel. Absence d'implication des sciences humaines et sociales dans le dispositif.

En conclusion, une cartographie est présentée ci-dessous et elle a vocation à être complétée. Sur la base de ce travail centré sur la toxicologie et écotoxicologie, il conviendra d'élargir le champ aux infrastructures susceptibles de renseigner les épidémiologistes et les écologues sur l'imprégnation spatiale et temporelle de tous les milieux (réseaux de mesures de terrain, observatoires, bases de données environnementales). Beaucoup de ces outils sont situés hors du domaine de la recherche, il s'agit de les rendre interopérables et de garantir un accès facilité à l'ensemble des données.

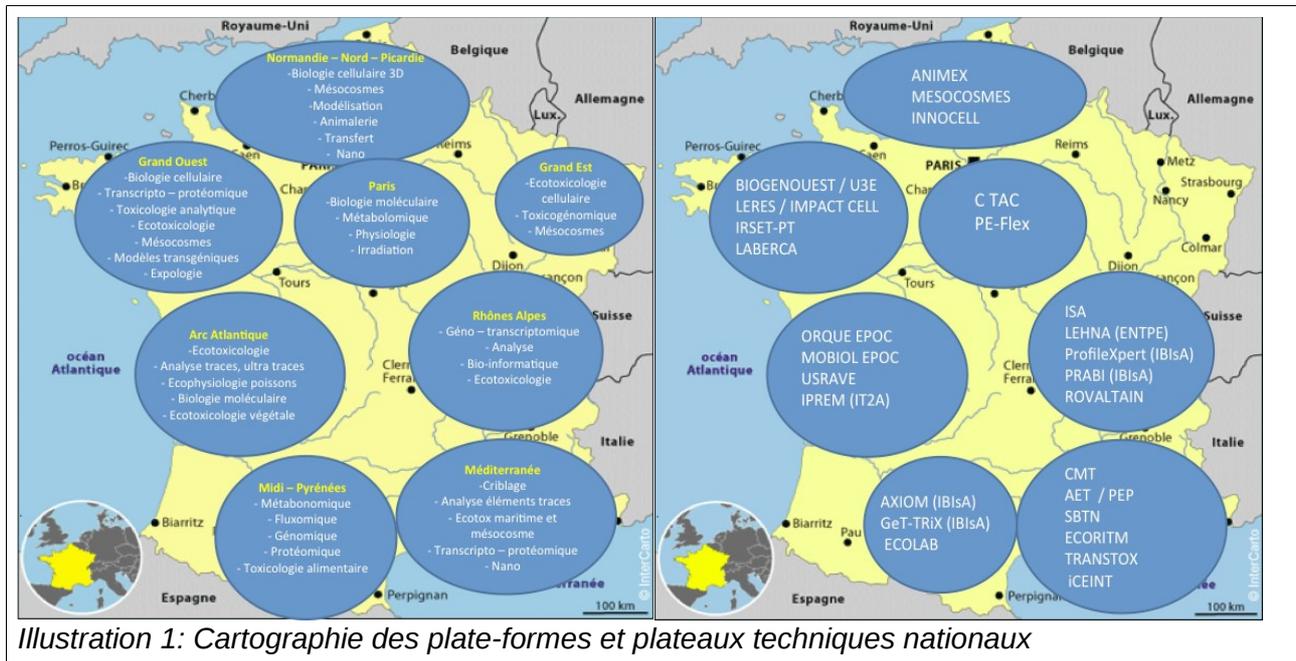
Par ailleurs, le développement de nouvelles PF à visée européenne devrait être décidé dans le cadre d'un pilotage national par le GIA avec une localisation en rapport avec les forces en recherche académique. Parmi les propositions, il y a le développement d'une PF d'imagerie avec criblage haut débit destinée à la toxicologie et l'écotoxicologie, d'un réseau national de modélisateurs, d'une structure de phénotypage haut débit sur un système modèle utilisé en (éco)toxicologie et d'une structure de méthodes cellulaires haut débit. Enfin, le rapprochement avec le monde industriel est souhaitable et sa participation dans la valorisation des outils développés est recommandée, dans le cadre d'un partenariat public-privé, afin que les innovations issues des PT/PF puissent être utilisées pour répondre à questions opérationnelles des industriels.

## 2.2. Besoins Méthodologiques et Technologiques

La cartographie des plateaux techniques et des plate-formes que nous avons réalisée révèle des manques tant dans certains domaines technologiques ou dans les échanges de données de base, que dans l'interaction entre eux et l'ouverture de ces structures. En ce qui concerne le développement de nouvelles technologies, l'IFRES soutiendra des plate-formes dans les secteurs suivants :

- Un réseau national de modélisateurs dans le domaine de la toxicologie-épidémiologie et de l'écotoxicologie. Un rapprochement avec des réseaux existants pourra être bénéfique.
- Plate-forme d'imagerie avec criblage haut débit destinée à la toxicologie et l'écotoxicologie. Il peut aussi s'agir d'un réseau de plateaux spécialisés
- Une structure (ou plusieurs) de méthodes cellulaires haut débit.
- Une structure de phénotypage haut débit sur les systèmes modèles de laboratoire et de terrain utilisés en (éco)toxicologie.
- Le développement et la mise à niveau de cohortes, notamment de cohortes longitudinales conçues de façon à permettre l'étude des toxicités différées via notamment un effort de connaissance des expositions individuelles.
- Développement analytique (caractérisation de l'exposition et des teneurs in vivo, mesures en micro échantillons)

- Système d'information unifié (via l'interopérabilité des systèmes) sur la contamination de l'environnement, et les effets observés sur la santé, la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes.



Il semble important d'organiser un réseau de plate-formes dans le domaine et une distribution de celles-ci sur le territoire répondant à des besoins stratégiques (sur le modèle de la proposition Pepite). Ce réseau pourrait être consolidé par l'instauration de journées thématiques communes à la toxicologie et à l'écotoxicologie sur la base des résultats obtenus sur les PT/PF. D'autre part, la mise en place de financements pour faciliter les échanges et les formations sur les PT/PF est à considérer. Par ailleurs, le développement de nouvelles PF à visée européenne devrait être décidé dans le cadre d'un pilotage national par l'IFRES avec une localisation en rapport avec les forces en recherche académique. La nature de cette PF ambitieuse sera parmi les priorités mentionnées ci-dessus.

L'initiative devrait aussi se préoccuper du devenir des biomarqueurs qui sont développés par un grand nombre de PT/PF. Il s'agit d'abord de mettre ces PT/PF en réseau comme mentionné ci-dessus notamment pour faciliter le transfert des techniques. Par ailleurs, le développement et la valorisation des biomarqueurs achoppent fréquemment sur la question de la validation des protocoles qui est chronophage et pour laquelle beaucoup de laboratoires ne sont pas bien armés. L'IFRES envisagera la création d'un ou deux laboratoires ou PF spécialisés dans la validation des méthodes et leur normalisation, étapes nécessaires pour leur transfert vers le réglementaire.

A plusieurs reprises, la question des données de base nécessaires à la prise de décision a été évoquée, tant au niveau des besoins en matière de collecte, d'accès aux données existantes, que de la validation de leur utilisation et des interprétations. Il convient donc mettre en œuvre les moyens permettant une interopérabilité de ces données. L'expérience acquise dans le domaine de l'environnement (cf. cadre européen qui définit un cadre à la fois technique et institutionnel - d'ordre réglementaire pour INSPIRE, incitatif pour GEO) pourrait être adapté pour le domaine Santé - Envi-

ronnement. Rappelons qu'à ce jour, GEO recense un million de « data core » (jeux de données communs), découvrables et accessibles via le broker de GEOSS développé dans le cadre du projet européen FP7 EuroGeoss. Des travaux de recherche spécifiques seront cependant nécessaires pour pallier aux différences sémantiques et prendre en compte les incertitudes spécifiques dans les modélisations à mettre en œuvre.

Enfin, le rapprochement avec le monde industriel est souhaitable et sa participation dans la valorisation des outils développés est recommandée, dans le cadre d'un partenariat public-privé, afin que les innovations issues des PT/PF puissent être utilisées pour répondre à questions opérationnelles des industriels. Cependant, ces relations devront être bien encadrées pour éviter tout conflit d'intérêt de la part des laboratoires publics, eux-mêmes impliqués dans des développements à potentialité réglementaire. A cet égard, toute plate-forme qui envisage des collaborations avec l'industrie ou des prestations devrait se doter d'un comité de déontologie comportant des experts extérieurs.

## 2.3. Les projets de recherche nationaux, européens et internationaux

### 2.3.1. Niveau national

Concernant les projets nationaux, l'ANR vient de dresser le bilan de 8 ans de recherche sur la problématique Environnement-Santé<sup>4</sup>. Le bilan quantitatif de l'ANR est basé principalement sur les appels d'offres dédiés SEST (Santé Environnement Santé au Travail), CES (Contaminants Ecosystèmes Santé) et CESA (Contaminants Environnement Santé Adaptabilité, Usage) qui ont permis de financer 197 projets (Cf tableau 1). La communauté est donc susceptible de proposer une centaine de projets chaque année, avec une fourchette de 20 à 40 projets retenus<sup>5</sup>. Il y aurait environ 80 à 100 projets en cours soutenus par l'ANR principalement dans des appels d'offre spécifiques sur la thématique santé environnement mais aussi sur d'autres appels d'offre.

Appel Offre	Année	Projets déposés	Projets Retenus
SEST*	2005		49
	2006	137	41
	2007	97	24
CES**	2008	102	24
	2009		18
	2010		19
CESA**	2011		22

Tableau 1: Nombre de projets dans les appels offre Santé environnement de l'ANR

La part relative des projets Toxicologie et Écotoxicologie analysée par l'ANR dans les derniers appels d'offre semble équilibrée (5 vs 4 en 2010 et 10 vs 9 en 2011). L'analyse plus fine sur le programme CES (cf 2008 et 2009) montre que la répartition dans 3 grands domaines : i) Devenir des contaminants, ii) contaminants et écosystèmes et iii)

4 Contaminants et Environnements : constater, diffuser, décider. Les cahiers de l'ANR N°6. Décembre 2012

5 La diminution du nombre des projets est pour partie imputable à la réduction des moyens disponibles mais aussi à une plus grande coordination de la communauté scientifique qui propose des projets plus intégrés.

\* SEST La thématique santé au travail était couplée à celle de santé environnement.

\*\* Les projets sont de plus en plus intégrés, un même projet contribue à différents domaines

Contaminants et santé est également équilibrée. Concernant la nature des contaminants étudiés, la plus grosse partie concerne les contaminants chimiques : POP (31), métaux lourds (10) et médicaments (1) présents dans l'eau et dans les sols. La contamination aérienne au sens large est moins abordée (5). Les contaminants et les risques physiques s'adressent principalement aux nanoparticules (10) ainsi qu'aux radiations et aux ondes (6). Enfin les contaminants biologiques concernent un nombre plus limité de projets (6)

La synthèse réalisée par l'ANR, identifie 85 projets emblématiques parmi l'ensemble des projets financés dans ce domaine. Une part de ces projets (25 %) émerge à d'autres programmes de l'ANR : programmes blanc (6), PRECODD Ecotechnologies et développement durable co-financé par l'ADEME (10), CD2I Chimie Durable Industries Innovation (3), PNRA Programme National de Recherche sur l'Alimentation (2), EMPB Emergence et Maturation de Projet de Biotechnologie (1) et VMC Vulnérabilité Milieux et Climat (1). Il faudrait également prendre en compte des programmes en sciences du vivant qui concernent la réponse biologique des organismes aux contaminants et bioagresseurs (BIOADAPT 2 projets sur 17) ainsi que des programmes ingénierie, procédés et sécurité qui concernent le développement d'outils de suivi des contaminants et des méthodes pour traiter les environnements pollués (ECOTECH 10 projets sur 14), et deux projets de Déterminants sociaux de la santé. Le périmètre des projets soutenus par l'ANR sur le thème de ce plan d'action n'est donc pas limité au noyau Toxicologie Écotoxicologie.

Les autres projets nationaux concernent notamment des programmes comme le [PNREST](#)<sup>6</sup> de l'ANSES avec son prolongement européen [ERA-ENVHEALTH](#)<sup>7</sup>, les programmes du service de la recherche du MEDDE (programmes [PNRPE](#), [Pesticides](#)<sup>8</sup>, [REPERE](#), [RiskOGM](#)), le plan Chlordécone qui a coordonné une vingtaine de projets sans les financer directement (cf annexe 2).

### **2.3.2. Niveau européen**

Les projets européens dans le domaine Toxicologie Écotoxicologie sont peu nombreux, cela étant lié probablement à l'existence de l'Institut de l'Environnement du Centre commun de recherches (JRC- d'Ispra dédié en partie aux thématiques Toxicologie Écotoxicologie et qui mobilise donc une partie des moyens de recherche Européens. Les projets soutenus par le FP7, tous pays confondus, sont au nombre de 25 projets en Toxicologie et 18 en Écotoxicologie (2008-2012), la plus grande partie de ces projets étant financée par des programmes Marie Curie. Il n'y a en fait que 4 projets Écotoxicologie rattachés aux programmes FP7-Environnement et 15 projets Toxicologie retenus par les programmes FP7-Santé (7), FP7 Nanotechnologies (6), FP7-ERC (2), FP7-KBBE (2), citons notamment le programme EUROECOTOX European network for alternative testing strategies in ecotoxicology. Il faut également mentionner la participation de cohortes ou d'équipes françaises à plusieurs projets européens FP7 coordonnés entre autres le CREAL de Barcelone. D'autres parties du 7ème PCRD peuvent faire appel à ou nécessiter des compétences toxicologie, écotoxicologie ou épidémiologie (ex. : Euratom, IST, GEO). Toutefois, la demande est diffuse et ne permet pas une lisibilité de la demande et une consolidation des compétences.

---

6 Programme national de recherche en environnement, santé et travail

7 Programme EraNet associant plusieurs états membres de l'Union Européenne coordonné par l'ANSES

8 Programme de recherche du MEDDE contribuant au plan Ecophyto qui le finance en partie.

D'autre part, la France ne coordonne aucun projet d'écotoxicologie et porte seulement 2 projets de toxicologie FP7-Santé sur les approches alternatives d'évaluation. En revanche grâce à l'action conjointe du MEDDE et de l'AFSSET (aujourd'hui ANSES), la France a coordonné un réseau ERANET, financé par le FP7, [ENVHEALTH](#). Cet ERANET a mis en réseau des agences et ministères des états membres concernés par le champ santé-Environnement, il se poursuit maintenant sans financement européen. Cet ERANET a permis de lancer deux appels à projets. Le second a été ouvert en janvier 2012 sur le thème des effets sanitaires de la pollution de l'air urbaine sur les populations vulnérables. Il était financé par l'ADEME et l'ANSES en France, BelSPO en Belgique, l'Agence de protection de l'environnement suédoise (Swedish EPA) et l'agence de l'environnement allemande (UBA). Un seul projet de 1,17 M€ a été financé, il associe 10 équipes et vise l'évaluation des changements, des politiques environnementales, des budgets temps et exposition et des maladies. Un des intérêts de ce réseau est le partage d'information et de collaborations entre agences homologues au niveau européen, Son programme de recherches pourrait certainement être renforcé, par exemple en étant le support d'une action de programmation conjointe portée par la France avec ses partenaires européens.

Il faut signaler dans le paysage européen la plate-forme ECETOC<sup>9</sup>, issue de l'industrie, qui se présente comme « une association scientifique non-commerciale et sans but lucratif, qui compte parmi ses membres les principales sociétés actives dans la production et l'utilisation des produits chimiques ». De fait si ECETOC est un acteur de lobbying des industries chimiques auprès de la commission européenne, elle développe une stratégie de recherche sur les axes suivants : Chemicals in humans ; Chemicals in the environment ; Effects on humans and ecosystems ; Methods ; Science of risk assessment. ECETOC ne peut donc pas jouer de rôle en matière d'expertise, en revanche la recherche publique pourrait se mobiliser pour collaborer avec cette plate-forme afin de partager avec les industriels les efforts de recherche sur les nouveaux outils de la toxicologie et de l'écotoxicologie en respectant l'indépendance des chercheurs et la transparence des résultats.

Concernant les recherches relatives aux substances radioactives (et les infrastructures associés) dans le domaine des faibles doses associées à l'exposition, aux effets et aux risques pour l'homme et les écosystèmes, le domaine EURATOM supporte deux réseaux d'excellence : DOREMI pour les aspects sanitaires (2010-2015), STAR pour les aspects environnementaux (2011-2015). Parallèlement, le paysage européen s'est structuré avec la naissance de deux plate-formes (MELODI et l'Alliance ERA en Radioécologie, couvrant respectivement le volet « homme » et « environnement ») qui ont chacune produit un agenda stratégique de recherches mis à jour régulièrement. La préparation de l'horizon 2020 est amorcé avec le soutien financier par EURATOM de deux nouveaux projets dans ce domaine : OPERRA (2013-2017) et COMET (2013-2017).

### **2.3.3. Niveau international**

D'autres guichets et agences internationales participent au financement de projets thématiques associant des compétences en toxicologie - écotoxicologie (ex : OMS, FAO, UNEP / UNIDO, Banque mondiale...). Comme pour d'autres programmes de financement nationaux ou européens, le plus souvent, la demande est orientée par rapport à des priorités thématiques (ex. : changement climatique, sécurité alimentaire, ville

---

9 Centre européen d'écotoxicologie et de toxicologie des produits chimiques.

durable ou mise en commun de données<sup>10</sup> -). Prétendre à terme mieux valoriser ces fonds internationaux pour contribuer au renforcement des actions de R&D dans le domaine de la toxicologie et de l'écotoxicologie doit passer à la fois par une meilleure connaissance et utilisation de ces fonds et par les organismes et structures françaises ainsi que par la mise en place d'un lobbying voire d'une politique internationale.

Au niveau américain, plusieurs programmes d'envergure ont été soutenus :

### **Agence de protection de l'environnement américaine (US EPA)**

Un programme de screening des perturbateurs endocriniens a été élaboré en 2005 (Endocrine Disruptor Screening Program-EDSP<sup>11</sup>) pour déterminer dans une première étape, avec une batterie de tests in vitro et in vivo, si certaines substances chimiques ont un effet de perturbation endocrinienne. Une première liste comportait 67 substances, sélectionnées parmi des substances phytopharmaceutiques ou susceptibles d'être présentes dans les eaux potables. Certains industriels français ont participé à ce programme. Une deuxième liste de 134 substances devrait être étudiée en 2013.

### **ToxCast et Tox21**

Les programmes ToxCast et Tox 21 qui sont soutenus par plusieurs agences et instituts américains ont pour objectif la mise en évidence des effets de contaminants sur des l'expression des gènes (toxicogénomique) et sur un panel de voies de toxicité. Plusieurs centaines voire plusieurs milliers de produits chimiques ont été testés. Ce programme ne concerne pas uniquement les PE mais un panel plus large de contaminants.

### **Human toxome**

Le programme Toxome humain<sup>12</sup> soutenu par le NIH vise à appliquer les méthodes large spectre de la biologie systémique à l'étude de la toxicité des contaminants. Le périmètre de ce programme est plus large que celui des PE, mais les premiers travaux concerneront certains PE oestrogénomimétiques.

### **Autres programmes**

Des programmes associant secteur public et secteur privé (Hamner Institute<sup>13</sup>) ont des objectifs similaires et visent à identifier les tests permettant d'identifier rapidement les composés à caractère de PE. Le NIH/NIEHS soutient plusieurs programmes de toxicologie portant sur les PE. Ce soutien a permis un développement important de ces recherches aux Etats unis.

Il existe une certaine coordination entre l'ensemble de ces grands projets. Malgré l'importance de ces efforts, de nombreuses inconnues persistent et justifient les efforts à faire au niveau national. Les projets de plus grande envergure doivent quant à eux être coordonnés à une échelle internationale pour éviter les redondances.

---

10 [http://www.earthobservations.org/geoss\\_he\\_tar.shtml](http://www.earthobservations.org/geoss_he_tar.shtml)

11 <http://www.epa.gov/scipoly/oscpendo/>

12 <http://humantoxome.com/>

13 <http://www.thehamner.org/>

## **2.4. Analyse bibliométrique**

Afin d'objectiver notre travail et d'évaluer la cartographie des forces de recherche concernées nous avons sollicité les services chargés de l'information scientifique et technique au sein des organismes des alliances afin de procéder à des analyses bibliométriques. Nous disposons de trois analyses dont les rapports sont annexés au présent document. L'analyse de l'Inserm s'intéresse au champ environnement-santé en privilégiant les articles les plus cités du champ de l'Aviesan. L'Inra a centré les investigations du champ d'Allenvi avec une vision des réseaux de collaborations, de la géographie du thème et de la dynamique de publication. Enfin, Irstea s'est focalisé sur le secteur des sciences humaines et sociales, domaine plus difficile car ses publications sont encore peu référencées dans les bases de données internationales.

### **2.4.1. Revues scientifiques et médicales du champ de l'Aviesan**

Une analyse bibliométrique a été conduite récemment par les services de l'Inserm. Les publications ont été sélectionnées entre 2003 et 2012 sur une base de mots clés (voir annexe) et de journaux dédiés au domaine. La sélection des publications bien que majoritairement orientée sur les domaines des sciences environnementales, la toxicologie, la santé publique et la pharmacologie comprennent aussi des publications en chimie physique et analytique, en géosciences, physique, ingénierie environnementale liées aux travaux sur les composés chimiques et les métaux indiqués dans les mots clés de la sélection.

Les publications de l'ensemble du monde entre 2003 et 2012 regroupent plus de 200 000 articles, lettres ou revues. Ces publications ont été citées entre 2003 et mars 2013 plus de 2 millions de fois (tableau Tableau). Les USA occupent une position dominante avec une participation à près de 27% des publications mondiales du domaine et la France se situe à la 6ème place en nombre de publications. Une analyse bibliométrique plus détaillée a été effectuée pour les 5 pays européens présents dans le Top10.

La visibilité des travaux a été caractérisée par l'indice de citation moyen normé par rapport à la moyenne mondiale des domaines et par la part de publications de très forte visibilité qui est mesurée par la participation de publications au Top1% et au Top10% mondial des publications les plus citées. En ce qui concerne la notoriété des travaux, elle a été caractérisée d'une part par l'impact facteur moyen (IF-m) des journaux normé par domaine et par la part de publications dans les journaux de très fort impact (Jnx Top soit journaux au Top1% des IF pour chacun des 22 domaines et premier journal (hors journaux exclusivement de revues) de chaque sous-domaine du JCR5).

Les indicateurs bibliométriques de visibilité et de notoriété, tous domaines confondus des champs disciplinaires Santé, Environnement et Substances toxiques, sont présentés pour les 5 pays européens et la période 2003-2012 dans le tableau 3. Pour l'ensemble des indicateurs, le Royaume-Uni est en première place avec une visibilité bien supérieure à la norme mondiale. L'Espagne prend la deuxième place en part de publications au Top10% et en part de publications dans les journaux au Top10%. Pour les indicateurs de visibilité et de notoriété la France est globalement à la 4ème place devant l'Italie. En ce qui concerne les publications dans les journaux d'excellence (IF>20), le Royaume Uni est en première position avec 12,4% de ses publications dans les journaux à très fort impact. La France selon ce critère est en 2ème position avec plus de 10% de publications dans ces journaux. On note que l'Italie et l'Allemagne ont

des scores très proches (respectivement 9,82 et 9,91%). Selon ce critère, l'Espagne est 5ème.

	Nb publications	part modiale de pub (%)	Nb citations	part mondiale de citation (%)	ICm Normé*
Monde	192 830		2 558 410		1,00
1 USA	54 981	26,8	946 637	37,0	1,30
2 Chine	21 838	10,6	207 935	8,1	0,72
3 Japon	12 466	6,1	153 021	6,0	0,93
4 UK	12 162	5,9	211 394	8,3	1,31
5 Allemagne	12 389	6,0	192 045	7,5	1,17
6 France	9 514	4,6	124 929	4,9	0,99
7 Inde	9 402	4,6	85 520	3,3	0,69
8 Canada	9 045	4,4	142 713	5,6	1,19
9 Italie	8 110	3,9	107 506	4,2	1,00
10 Espagne	7 965	3,9	105 779	4,1	1,00

\* L'Indice de Citations Moyen du pays/Indice de Citation Moyen Mondial du domaine

Tableau 2: Indices de citation des 10 pays les plus producteurs en nombre de publications

Les Pays bas n'ont pas été inclus dans cette étude comparative. Mais si le nombre total de publications ils se situent à la 12ème place, les indices de qualité (ICm normé) sont très bons et ils frôlent ceux des États-Unis.

	Nb Pub	IF normé moyen	Nb Pub Jnx IFTop10	Part Pub Jnx IFTop10	NbPub Journaux Excellence	Part Pub Jnx Excellence
Royaume-Uni	12162	1,74	4692	38,58	120	12,39
Espagne	7952	1,63	2778	34,93	32	8,50
Allemagne	12389	1,57	4196	33,87	61	9,91
France	9514	1,54	3077	32,34	50	10,35
Italie	8110	1,51	2519	31,06	39	9,82

Tableau 3: indices de visibilité de cinq pays européens dans le domaine santé, environnement, substances toxiques

Cette analyse montre une assez bonne production française mais qui reste inférieure celle du Royaume uni et de l'Allemagne. En termes qualitatifs, il semble que cette production est très différenciée avec une petite partie de haute qualité expliquant le bon positionnement dans les publications d'excellence et sans doute trop de publications à IF faibles et peu citées ce qui augmente le dénominateur de certains indices et affaiblit les indices moyens. C'est donc plus vers une augmentation de la qualité plutôt que de la quantité de publications qu'il faut aller.

#### 2.4.2. Revues du champ d'Allenvi.

Le service de bibliométrie de l'Inra a effectué une analyse bibliométrique du champ de l'écotoxicologie. Cette analyse montre que 139 pays publient dans le domaine. Parmi ceux-ci les USA arrivent nettement en tête avec 24,1% du total des articles, devant la Chine (9,9%), le Royaume-Uni (6,8%), et un groupe de trois pays très proches les uns

des autres : la France (5,7%), le Canada (5,7%), et l'Allemagne (5,5%) (CF illustration 2 page 22). La dynamique de ce secteur est forte puisque le nombre annuel d'articles passe de 1979 à 4598 dans les dix dernières années, soit un taux d'accroissement global de 132% sur la période, avec une variation inter-annuelle de l'ordre de 10%. Dans cette dynamique les pays émergents (Chine, Inde, Brésil), la Corée du Sud ainsi que les pays du sud de l'Europe (Portugal, Espagne, Turquie) progressent le plus. La France qui était classée sixième en 2004 a rattrapé, quoique modestement, son retard en dépassant l'Allemagne et le Canada. Ces données sont à relativiser en fonction de la taille et de la situation économique de chaque pays, si on divise le nombre d'article par le PIB le classement s'inverse. La France est au 15<sup>ème</sup> rang loin derrière le Portugal, le Danemark, La Pologne et la Suède, tandis que les USA et le Japon ferment la marche.

Le réseau des collaborations internationales est fortement structuré autour de collaborations impliquant les États-Unis avec le Canada, la Chine, le Royaume-Uni et, dans une moindre mesure l'Allemagne. On note aussi une partition assez nette entre un réseau de collaboratif positionné sur l'Europe et un autre sur la zone Amérique du Nord - Asie, le Royaume-Uni se situant à l'interface de ces deux zones. Les principales collaborations de la France se font avec l'Amérique du Nord : États-Unis (16,2%), Canada (12%) et l'Europe, principalement avec le Royaume-Uni (15,7%), l'Allemagne (12,8%), l'Italie (12,8%) et l'Espagne (9,6%). La place de la France dans le monde peut s'analyser en observant les domaines dans lesquels le taux de publications françaises est supérieur à sa part globale en écotoxicologie de 5,7 %. Les thématiques concernées sont les sciences de l'environnement (36%), la toxicologie (16%), la santé environnementale et au travail (9%) et l'hydrobiologie continentale et marine (7 %).

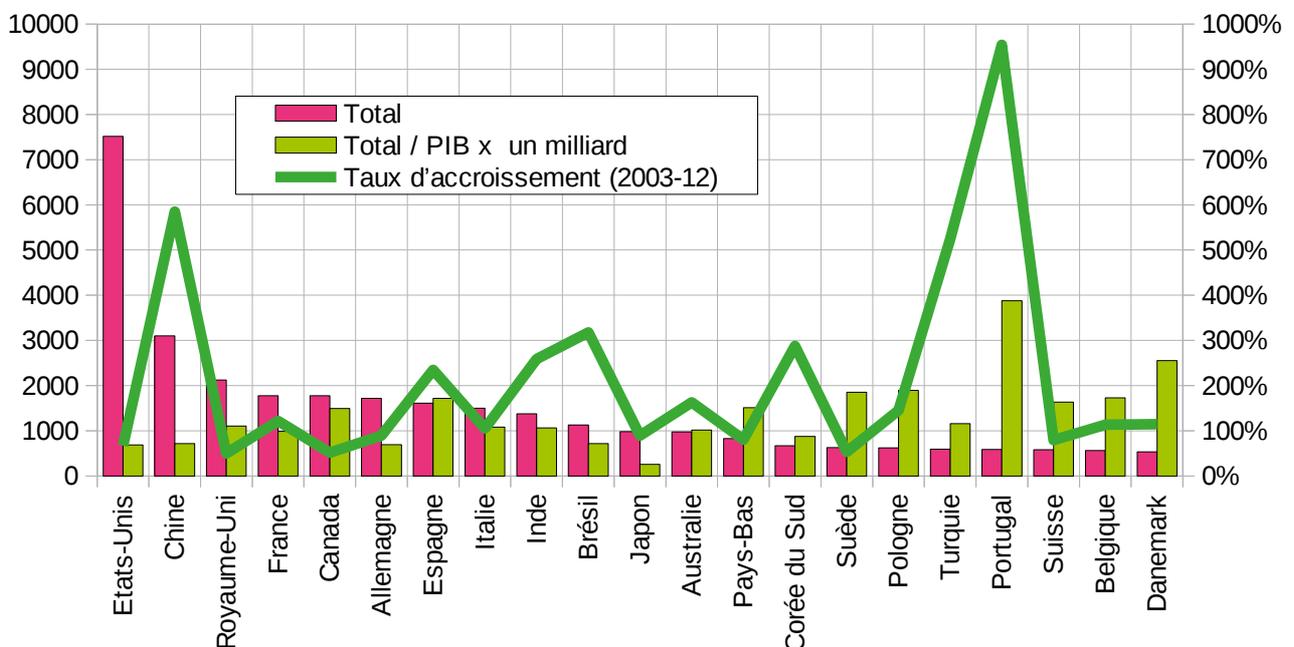


Illustration 2: Classement des pays par leur production scientifique en écotoxicologie

La répartition régionale française est la suivante : la région Ile de France pèse pour 25% de la production nationale, devant Rhône-Alpes (14%) et PACA (10%). En ajoutant les 5 régions suivantes qui pèsent entre 5% et 10% (Bretagne, Midi-Pyrénées, Aq-

taine, Lorraine et Languedoc-Roussillon) on a un groupe de 8 régions qui concentrent 71% du corpus.

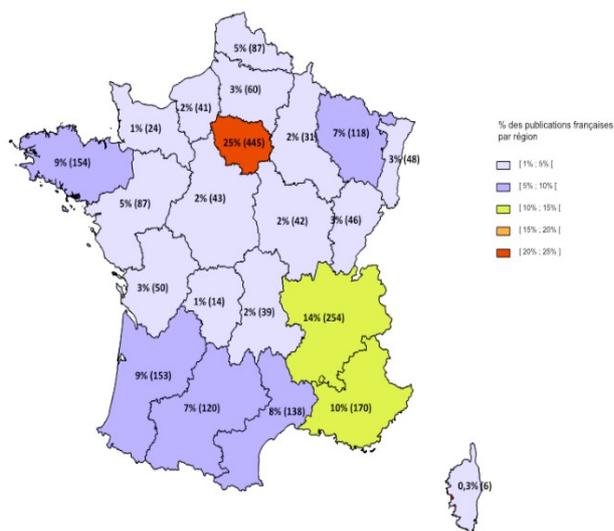


Illustration 3: Carte de localisation de l'origine des publications en écotoxicologie en France

La part des articles en collaboration internationale par rapport au total des publications de chaque région montre une hiérarchie différente. La région Languedoc-Roussillon, avec 49% du total de ses articles en collaboration, se place assez loin devant un groupe de 7 régions qui affichent un taux de collaboration compris entre 34% et 39% : PACA (39%), Lorraine (38%), Bourgogne (38%), Centre (37%), Aquitaine (35%), Rhône-Alpes (34%) et Île de France (34%).

En ce qui concerne les organismes français les plus présents sur la thématique on note que le CNRS, l'Inra et l'Inserm représentent 57 % des publications nationales, quelques universités : Lorraine, Paris 6, Bordeaux 1, Aix-Marseille, Toulouse 3, Lyon 1, Paris 11, Grenoble 1 et Montpellier 2 correspondent aux pôles régionaux identifiés. Il est intéressant de noter que les publications universitaires sont du même ordre de grandeur que celles du CNRS. De fait, dans une logique de construction de grands sites régionaux il sera pertinent de s'appuyer sur ces centres universitaires. La mesure des efforts faits ces dernières années peut être basée sur le taux d'accroissement des publications entre 2003-2004 et 2011-2012. Ce sont alors l'Ineris, Irstea, l'Université Paris 06 et l'IRD qui se distinguent. Pour la co-publication internationale quelques universités se distinguent (Paris 6, Montpellier 2, Bordeaux, La Rochelle, Bourgogne, Pau, Nice) aux cotés des organismes à vocation internationale spécifique que sont l'IRD et le CI-RAD.

Institutions françaises	Nombre d'articles	Part du corpus français	Part des articles de l'institution en collaboration internationale
CNRS	544	30,6%	37%
INRA	342	19,2%	34%
INSERM	129	7,3%	35%
Univ Lorraine	109	6,1%	39%
Irstea	92	5,2%	17%
IRD	82	4,6%	52%
Univ Paris 06 Pierre et Marie Curie	80	4,5%	45%
IFREMER	76	4,3%	22%
AP HParis	70	3,9%	24%
Univ Bordeaux 1	61	3,4%	39%
Univ Aix Marseille	58	3,3%	40%
Univ Toulouse 3 Paul Sabatier	56	3,2%	32%
Ineris	53	3,0%	28%
Anses	51	2,9%	22%
Univ Lyon 1 Claude Bernard	51	2,9%	27%
CEA	43	2,4%	37%
Univ Paris 11 Paris Sud	43	2,4%	37%
Univ Grenoble 1 Joseph Fourier	42	2,4%	40%
INVS Institut de Veille Sanitaire	40	2,3%	28%
Univ Montpellier 2	38	2,1%	47%

Tableau 4: Nombre de publications des vingt premiers établissements français en écotoxicologie

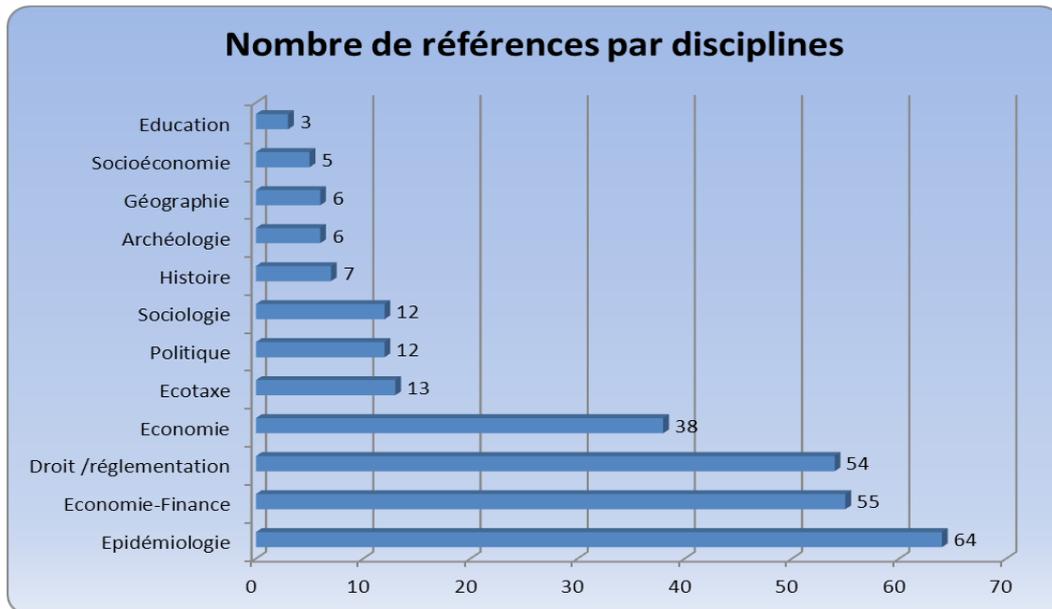
### 2.4.3. Revues de sciences humaines et sociales

Une analyse des résultats du domaine des SHS montre que la France arrive en 5<sup>ème</sup> position avec un taux de publication de presque 3% juste derrière la Chine mais loin derrière les États-Unis qui représentent presque 42% de la recherche mondiale et largement derrière le Royaume-Uni (8,37%) et le Canada (5,87%). Il est probable que la bibliométrie souffre du biais linguistique, les SHS se concevant avec une subtilité de l'écrit qui ne s'accommode pas de la publication en anglais.

Les sciences humaines et sociales se sont avant tout intéressées au domaine de la pollution de l'air qui regroupe 99 références pour seulement 15 concernant l'eau et 2 les sols. C'est bien compréhensible quand on sait le coût estimé de la pollution de l'air en termes de santé humaine. En revanche cela pointe sur l'enjeu important de développer des recherches concernant l'eau et les sols, compartiments qui, si l'effet sanitaire n'est pas immédiat, jouent un rôle majeur en termes de transfert des polluants.

Les disciplines concernées montrent une prédominance de l'épidémiologie devant l'économie et le droit. À noter que l'épidémiologie apparaît ici, ce qui doit être considé-

ré comme complémentaire de ce qui précède, l'épidémiologie étant, d'après ses classements des revues internationales, à mi-chemin entre les sciences et les humanités.



*Illustration 4: Répartition des disciplines de SHS concernées par les enjeux de toxicologie et d'écotoxicologie.*

L'analyse a permis de faire ressortir quelques laboratoires français dans les différents domaines thématiques. En économie, deux UMR CNRS, Inra et Université de Toulouse 1 sont visibles : le GREMAQ (Groupe de Recherche en Economie Mathématique et Quantitative) et le LERNA (Laboratoire d'Economie des ressources naturelles ), suivis par Paris 10, le GREQAM (Groupement de Recherche en Economie Quantitative) d'Aix Marseille et le Lameta (Inra, MontpellierSupAgro, Université de Montpellier 1). Dans les autres disciplines le faible de nombre d'article ne permet pas une analyse sérieuse.

Les collaborations internationales ciblent essentiellement les USA le Canada et le Royaume-Uni, ce qui signe probablement encore le biais linguistique : les laboratoires publient en anglais dans le cadre de relations avec les pays anglo-saxons.

### 3.Objectifs scientifiques

Il s'agit avant tout de répondre aux préoccupations soulevées au cours de la conférence environnementale et de proposer des programmes dans le champ Environnement-Santé. Ceux-ci iraient dans le sens de la prévention en s'appuyant sur l'ensemble des disciplines impliquées dans l'étude des milieux, des écosystèmes et de la santé humaine, y compris l'écotoxicologie, la toxicologie, l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales. Les sujets traités s'inscrivent dans le champ de l'évaluation des risques avec une forte dimension prédictive, afin d'aider la décision avant que des problèmes sanitaires ou environnementaux se produisent. Dans cette acception, les recherches sur la remédiation des sites pollués, notamment dans sa dimension ingénierie, ne sont pas abordés en tant que tels, il reste que les outils développés par ce plan d'action peuvent être particulièrement utiles pour définir des objectifs de remédiation ou de gestion, établir des priorités vis-à-vis des substances toxiques ou suivre les processus qui restaurent les milieux et diminuent les expositions. En revanche, les principes de détoxification des organismes sont abordés dans la mesure où ils découlent des mécanismes de distribution et de métabolisme.

Une prévention efficace nécessite de :

1. mieux connaître la distribution et la dynamique des toxiques pour mieux appréhender les expositions, notamment en vue d'éventuelles mesures complémentaires de prévention ;
2. mieux comprendre et prédire les effets des contaminants et la vulnérabilité des écosystèmes et des populations humaines ;
3. mieux comprendre les multi-expositions et les interactions avec d'autres stress « environnementaux » (sociaux, économiques, psychologiques pour ce qui concerne la santé ; changements environnementaux planétaires et locaux, modification des habitats, invasions biologiques, surexploitation pour les écosystèmes) ;
4. mieux comprendre le rôle des comportements et des facteurs sociaux et économiques ;
5. mieux modéliser l'ensemble afin de comprendre les mécanismes à l'œuvre et de développer des outils prédictifs ;
6. construire les instruments de politique publique pour réduire les risques.

Ces objectifs réunissent les différentes disciplines mentionnées ci-dessus d'une manière intégrée et non séparée

#### **3.1. Mieux comprendre les expositions : sur le chemin de l'exposome**

Une bonne connaissance des expositions est la condition sine qua non d'une bonne évaluation des risques. La notion très ambitieuse d'exposome résume bien l'importance et la complexité de cet objectif. En effet, il s'agit idéalement d'évaluer les expo-

sitions d'un individu sur la vie entière ou bien d'un écosystème sur plusieurs décennies ou parfois plusieurs siècles. En épidémiologie humaine, des approches EWAS (Environment-Wide Association Study) ont vu le jour et la même exigence sera attendue au niveau des écosystèmes. Trois orientations sont privilégiées :

### **3.1.1. Identifier, caractériser et quantifier la contamination, la mesure chimique, biologique et écologique.**

L'optique de l'exposome, dans laquelle nous nous plaçons, exige une connaissance de l'exposition à des contaminants et des polluants, ainsi que les mécanismes contrôlant leur transformation et leur transfert, en prenant en compte leurs diverses formes chimiques (spéciation) sur une durée suffisamment longue. L'exposome permet notamment d'aborder les interactions entre contaminants. Cette caractérisation doit être résolue dans l'espace et le temps, afin de construire des modèles d'exposition qui tiennent compte des budgets espace temps des personnes exposées ou bien, dans le cas des écosystèmes d'intégrer la contamination comme variable d'habitat au fil du cycle de vie des individus assemblés en populations et communautés. Elle nécessite de renforcer les recherches visant au développement et la validation de techniques analytiques, de capteurs et de biomarqueurs témoins des expositions accidentelles ou chroniques applicables à différentes matrices (solide, liquide, atmosphérique, biote) et sur des microéchantillons (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. D'autre part l'identification ne suffit pas. Elle doit être couplée à des outils de diagnostic de toxicité potentielle. L'intérêt d'un tel couplage identification-analyse de toxicité réside dans la complémentarité des tests biologiques ou toxicologiques et de la caractérisation chimique approfondie. Les premiers permettent de balayer un large spectre d'effets toxiques potentiels, tandis que les différents moyens analytiques modernes rendent possible une caractérisation approfondie de l'exposition dans toute sa complexité, notamment via les méthodes de couplage entre séparation et quantification<sup>14</sup>.

Les techniques analytiques sont également essentielles, lorsqu'il s'agit d'exploiter de nombreuses cohortes épidémiologiques. L'exploitation des cohortes est en effet handicapée par un manque évident de capacités analytiques en France et il est nécessaire de les augmenter voire de créer des plates formes permettant de mettre au point des techniques de dosage notamment à partir de faibles quantités d'échantillons biologiques ou environnementaux. Outre les développements nécessaires pour le dosage de polluants et de leurs métabolites, les méthodes analytiques sont essentielles dans le domaine des « OMIQUES ».

Un effort particulier doit être entrepris pour les polluants organiques persistants et les métaux lourds notamment parce que ce sont aussi des perturbateurs endocriniens (ou de la physiologie en général) et que la remédiation et la détoxification posent des problèmes particuliers, ainsi que la spéciation pour ce qui concerne les métaux.

---

14 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 bio-essais positifs (test souris) mais dont la toxicité reste d'origine inconnue.

### **3.1.2. Caractériser la métabolisation et le transfert des contaminants.**

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, les mécanismes de spéciation chimique (formation de complexes inorganiques ou organiques sous forme dissoute, colloïdale ou particulaire), les processus de transfert entre les compartiments et de dispersion de l'échelle locale et à l'échelle globale, etc. Tous ces processus conditionnent leur biodisponibilité, notion fondamentale lorsqu'il s'agit d'évaluer les expositions. Il s'agit par exemple de comprendre quelles formes chimiques sont susceptibles d'interaction avec leur environnement 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, mais elles déterminent également le transport de ces contaminants dans les différents organes au sein de l'organisme. Il s'agit alors d'étudier les mécanismes de transport, de bioaccumulation, d'excrétion et de biotransformation, qui conditionnent d'une part les phénomènes de toxicité pour l'organisme lui-même, et d'autre part les capacités de transfert des contaminants les plus rémanents le long des réseaux trophiques.

En fonction du potentiel de bio-amplification ou de bio accumulation de ces substances, un risque majeur pour les organismes des niveaux trophiques supérieurs et notamment pour l'homme peut être attendu et doit être documenté. Un effort considérable est à également apporter pour la recherche des métabolites, des substances biotransformées par les organismes et les micro-organismes et pour la caractérisation de leur toxicité. Cet axe est résolument pluridisciplinaire et nécessite de mobiliser des compétences en chimie, physico-chimie, bio-géochimie, hydrologie, biologie, physiologie, écologie.

Les mécanismes de détoxification des organismes sont dans l'ensemble assez connus, mais il y a très peu de travaux sur les méthodes pour accélérer l'élimination des contaminants des organismes. Tout en orientant l'essentiel des efforts vers la prévention, c'est-à-dire l'absence de contamination de l'environnement, il est utile de soutenir des recherches en ce sens, notamment pour les polluants persistants. Pour cela, une meilleure connaissance de la répartition et de la cinétique de ces composés est nécessaire tant au sein des compartiments de l'environnement que chez l'Homme. Dans ce dernier cas il convient notamment de s'intéresser aux régimes alimentaires différents, aux épisodes d'amaigrissement et d'interventions pharmacologiques.

Généralement, la compréhension des situations environnementales réelles passera par une approche à plusieurs échelles spatiales et temporelles. Cela nécessite de développer les outils et méthodes appropriés pour la gestion de ces changements d'échelle.

## **3.2. Mieux comprendre et prédire les effets des contaminants et la vulnérabilité des écosystèmes et des populations humaines**

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

Les études aux niveaux cellulaire et moléculaire (chimique et biologique) permettent de caractériser les mécanismes fondamentaux des processus de toxicité, tandis que celles développées à des niveaux d'organisation plus élevés (individus, populations, communautés) permettent d'en appréhender les conséquences potentielles sur les grandes fonctions physiologiques (e.g., croissance, reproduction, comportement) et 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, associées à une modélisation intégrée, garantit une meilleure compréhension des atteintes toxiques des contaminants pour l'environnement et l'Homme.

La compréhension des mécanismes de toxicité nécessite des approches physiques, chimiques et biologiques. Par exemple, la compréhension des mécanismes d'interaction d'agents chimiques et physiques avec des macromolécules et des barrières est essentiel. De même les mécanismes chimiques de métabolisation et de reconnaissance sont nécessaires pour la prédiction des effets toxiques.

Une approche faisant appel à la biologie systémique est à présent possible et permettra de mieux définir les effets toxiques et de les intégrer dans un cadre plus global. Elle nécessitera des compétences en bio-informatique.

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. Les travaux expérimentaux et les approches populationnelles doivent répondre à ces objectifs grâce à des modèles expérimentaux adéquats, à des cohortes longitudinales et au suivi des populations animales et végétales dans le cadre d'observatoires des écosystèmes.

### **3.2.2. Comprendre la vulnérabilité des écosystèmes des populations et des individus.**

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). Ce volet comprend l'étude des effets transgénérationnels et à différents niveaux d'organisation biologique ou écologique. Cette problématique est actuellement au cœur des questions sur l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies, pour lesquelles on suspecte que des facteurs environnementaux pourraient parfois agir de manière différée. 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 humaines, des altérations de la biodiversité ou des dysfonctionnements des écosystèmes sur le long terme. Elle nécessite aussi d'intégrer les connaissances les plus récentes sur les ré-

seaux de gènes et la biologie systémique, l'épigénétique, la structure et le fonctionnement des écosystèmes, 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.

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 de substances isolées sur les modèles de la toxicologie environnementale et de comprendre la diversité des effets dus aux substances chimiques, du niveau de l'individu à celui de la population, effets qui vont dépendre de leur phylogénie et de leur biologie (morphologie, traits d'histoire de vie, physiologie). Il s'agit de développer des connaissances sur les mécanismes toxiques et leurs cibles biologiques, les mécanismes de sensibilité des populations, depuis les microbes jusqu'aux formes biologiques les plus complexes, ainsi qu'une métrologie de l'exposition et de l'effet qui tienne compte de cette diversité génétique, spécifique et fonctionnelle. Les différences de sensibilité interindividuelle se posent aussi en toxicologie humaine et dépendent également de facteurs génétiques, épigénétiques et physiopathologiques insuffisamment compris à ce jour.

### **3.3. Mieux comprendre les expositions multiples et les interactions avec d'autres stress « environnementaux » : une vision intégrée**

#### **3.3.1. Une nouvelle approche de l'étude des mélanges de toxiques.**

Les populations humaines et les écosystèmes sont exposés à de multiples toxiques. Or, si nous commençons à comprendre les effets de certains toxiques pris individuellement, les effets des mélanges demeurent généralement incompris. Ces effets peuvent être synergiques, additifs ou antagonistes. Les implications en toxicologie réglementaire sont majeures. Il est aisé de voir qu'une approche itérative et systématique est impraticable en raison de la complexité de l'univers chimique (énorme combinatoire à laquelle il faudrait rajouter les agents physiques et biologiques). Il est donc nécessaire de simplifier le système pour pouvoir aborder les interactions entre toxiques. Une des approches provient de la toxicologie systémique et mécanistique qui permet de définir un nombre limité de voies toxiques (explorées aux États unis dans le cadre du programme Tox 21). Ce nombre de voies toxiques est limité (20 à 25). Il sera donc plus simple d'en étudier les combinaisons. Il s'agit là d'un effort international dans lequel la France pourra jouer un rôle, notamment en identifiant des tests révélant les voies toxiques et en analysant les interactions entre certaines de ces voies.

#### **3.3.2. Interaction avec des stress psychologiques, sociaux et économiques.**

Grâce aux approches épidémiologiques, il est possible d'intégrer les effets de multiples stress, chimiques, physiques, biologiques, mais aussi psychologique et socio-économique. Très récemment, l'épigénétique a permis de révéler des marqueurs biologiques de l'ensemble de ces stress, même si, à ce stade, la signification de ces marqueurs demeure incomprise. Des efforts devraient être faits pour comprendre cette signification, afin de pouvoir les utiliser comme de véritables biomarqueurs prédictifs.

Par ailleurs, des systèmes expérimentaux permettent d'étudier les effets d'agents toxiques comme ceux de l'environnement au sens large (environnement enrichi, appauvri, stressant, etc.). Il sera donc possible de progresser dans l'élucidation des effets sanitaires de facteurs des stress multiples associés en développant ce type d'expérimentation.

### **3.3.3. Effets de pressions multiples sur les écosystèmes**

Les substances toxiques sont rarement isolées quand elles se répandent au sein de l'environnement. Ainsi un écosystème est-il le réceptacle de nombreuses substances et de leurs produits de dégradation. Les communautés vivantes sont donc soumises à l'addition des effets de diverses substances et à d'éventuelles synergies des toxicités. Or les procédures d'évaluation des risques sont, de façon extrêmement majoritaire, construites à partir des risques liés à une substance isolée. Une des difficultés conceptuelle vient de la notion de seuil. Dire qu'un seuil d'effet existe pour une substance donnée sur un système biologique donné, c'est admettre qu'en dessous de cette dose seuil aucun effet n'est attendu. Il suffit d'une simple expérience de pensée pour saisir l'absurdité du concept. Imaginons 1000 substances dont le mécanisme d'action est très similaire et dont la présence est très légèrement inférieure à leur seuil d'effet. Comme aucune ne dépasse le seuil aucun effet n'est attendu, pourtant nous sommes à près de 1000 fois le seuil !

Une des difficultés est de concevoir des expérimentations qui permettent de mesurer les effets conjoints des substances toxiques, notamment de déterminer s'il existe des synergies, c'est-à-dire des effets supérieurs à ce qu'on attendrait d'une simple addition des effets unitaires. La combinatoire des scénarios possibles est infinie. Seule l'étude des mécanismes d'action et le classement subséquent des molécules en fonction de leurs profils de toxicité permettrait d'inférer sur les effets conjoints au delà de l'additivité. La généralisation de cette approche à la biodiversité reste néanmoins soumise à nos connaissances sur l'évolution phylogénétique des cibles biologiques et de leurs fonctions.

D'autres facteurs de stress sont présents au sein des écosystèmes, notamment les modifications diverses de l'habitat, par modification de l'usage des sols, et les conséquences des changements planétaires, réchauffement, baisse de la disponibilité en eau, modifications du cycle de l'azote, acidification des milieux, etc. Seule une connaissance fine du fonctionnement des écosystèmes et de l'influence mutuelle sur le comportement des contaminants permettra d'accéder aux impacts sur la dynamique de la biodiversité et à la compréhension de ces phénomènes complexes<sup>15</sup> et leurs interactions avec la présence de toxiques.

### **3.4. Mieux comprendre les facteurs économiques, sociaux et culturels qui déterminent l'exposition des populations.**

Le domaine Santé Environnement mobilise différents champs des sciences humaines et sociales, notamment la sociologie, l'économie, les sciences politiques, la psychologie... Ces disciplines sont notamment nécessaires pour prendre en compte les compor-

---

15 Ces éléments montrent que les stress multiples sur les écosystèmes sont des sujets de recherche importants avec une vision à long terme, la complexité est telle qu'il est illusoire d'attendre des résultats rapides. En attendant, il est sage de limiter le plus possible les flux polluants, l'innocuité supposée lors de l'évaluation des risques n'incluant pas le risque lié aux interactions entre les contaminants, et très mal celui de la diversité des sensibilités toxicologiques et écologiques.

tements, les attitudes et les croyances des populations (ainsi que leur éventuelle différenciation sociale) susceptibles d'être exposées à des risques environnementaux.

#### **3.4.1. Comportements et expositions aux risques « santé environnement ».**

Le rôle des pratiques et des comportements est important pour comprendre l'influence des acteurs sur leur propre exposition. Les contraintes psychologiques, économiques et sociales qui induisent ces comportements, les phénomènes culturels, les dynamiques collectives, l'appréhension par les acteurs des situations méritent d'être étudiées. En effet, l'exposition à des risques environnementaux sur le lieu de vie dépend largement des différentes manières dont ce lieu est investi par les résidents, des usages qui y sont associés et valorisés par le groupe social auquel on appartient. De même, la culture et l'identité professionnelles influencent tous les aspects des pratiques sur le lieu de travail, y compris l'exposition aux toxiques, le respect des règles de sécurité, ou encore l'acceptabilité de nouvelles mesures préventives.

#### **3.4.2. Les perceptions profanes des risques « santé environnement ».**

Les crises sanitaires survenues au cours des dernières décennies (la « crise de la vache folle » par exemple...) ont clairement montré que les perceptions profanes des risques environnementaux constituent un élément déterminant de la gestion de ces risques, dans la mesure où ces perceptions peuvent entraîner des comportements adaptatifs qui parfois contrecarrent ou rendent inopérantes les mesures mises en œuvre par les autorités, ou encore induisent des dommages économiques et sociaux substantiels. C'est pourquoi il importe de mieux comprendre la façon dont le public perçoit les risques « santé environnement », sachant que les travaux menés notamment en psychologie, en économie et en sociologie montrent que ces perceptions profanes sont diverses et complexes, et reposent en général sur une forme de rationalité distincte de la rationalité des experts, voire concurrente (comme dans le cas des « lanceurs d'alerte » et des mobilisations de riverains d'une installation « à risque »).

#### **3.4.3. Vulnérabilités et inégalités.**

Les convergences entre stress psychologiques, socioéconomiques et physiques ont été évoquées ci-dessus et leur analyse doit constituer une priorité dans un programme insistant sur la prévention des risques. Dans ce cadre, des travaux sur les inégalités sociales et écologiques, les publics vulnérables, les exclus sont nécessaires. En effet, les expositions environnementales, dans le cadre de vie comme sur le lieu de travail, se cumulent fréquemment avec des handicaps socio-économiques, et peuvent durablement affecter les perceptions, les attitudes et les comportements des populations (par exemple en induisant un sentiment de vulnérabilité diffus, des attitudes fatalistes, un horizon temporel court, qui auront en retour des incidences sur les comportements de santé notamment).

#### **3.4.4. Justice environnementale.**

En complément du point précédent, il importe d'étudier les inégalités écologiques, lesquelles constituent un enjeu de société à la croisée des trois dimensions du développement durable : social, environnemental et économique. Si les populations les plus pauvres sont le plus souvent celles qui vivent dans les environnements les plus pollués, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur, elles ont aussi un moindre accès à la nature et une espérance de vie plus faible. Il est important de considérer la part éventuelle de

l'exposition à des substances toxiques dans la genèse de ces inégalités, de préciser les voies d'exposition et de proposer des moyens de remédier à une inégalité environnementale qui s'ajoute aux inégalités économiques et sociales. En outre, les plus pauvres sont aussi les plus vulnérables aux efforts de régulation environnementale. Toutes les velléités de renchérissement des droits à polluer, les écotaxes, les transferts modaux des systèmes de transport, les programmes de rénovation de l'habitat ou le développement de productions alimentaires plus saines butent sur un risque d'accroissement des inégalités sociales et de santé. Il est donc important de mieux comprendre les phénomènes sous-jacents et de concevoir des outils de régulation environnementale qui, a minima, n'accroissent pas les inégalités.

### **3.4.5. Santé, environnement : dynamiques sociales des risques, déterminants sociaux de la santé et de la maladie, représentations et pratiques face aux épidémies**

Les approches en sciences humaines et sociale dans le domaine santé environnement ont permis des apports dans le domaine des dynamiques sociales à l'œuvre dans la construction des risques comme objet d'action publique, dans les déterminants sociaux de la santé ou de la maladie, et dans les représentations et les pratiques face aux épidémies.

#### **Dynamiques sociales des risques : victimes, expertises, normes, réparation**

Depuis les années 1990 les risques sanitaires sont marqués par deux grands types d'évolutions. Le premier concerne l'espace public qui se trouve confronté à la multiplication des alertes et des controverses, voir des procès, à l'apparition de collectifs de victimes. Le second concerne la gestion de la sécurité sanitaire caractérisée par une mobilisation accrue de l'expertise scientifique et le renouvellement de son organisation, ainsi que par des transformations du dispositif institutionnel. Ces évolutions se sont accompagnées de questionnements autour des dispositifs de gestion des risques ou de réparation des dommages et sur les modalités de définition des normes qu'elles soient juridiques, techniques, scientifiques ou sanitaires.

Pollutions atmosphériques urbaines, pesticides, incinérateurs, risques et maladies professionnelles, accidents médicaux, sang contaminé, hormones contaminées, essais nucléaires, radioactivité, nanoparticules ont fait l'objet de travaux de recherche qu'il est indispensable de poursuivre en ayant à l'esprit le souci de la mise à disposition rapide de ses travaux en privilégiant la diffusion des recherches en open access. Ces travaux ont permis des avancées sur des questions telles que les processus impliqués dans la visibilité publique (ou dans l'invisibilité) des risques et problèmes, les mécanismes d'imputation des causes et de constitution des preuves, l'expérience et le statut des victimes, les mobilisations, les évolutions des institutions en charge de l'expertise, de la gestion et de la réparation, les débats publics.

#### **Déterminants sociaux de la santé et de la maladie**

Les conditions de constitution de symptômes en « entité clinique » à travers l'étude du cas des allergies et les déterminants sociaux de l'état de santé sont des sujets majeurs.

Les conditions qui rendent possibles (ou non) la constitution des allergies en dispositifs de santé publique peuvent être analysées à travers la dynamique interne au champ médical pour laquelle les allergies se constituent en enjeu scientifique ou professionnel et, à travers un mouvement social, porteur de revendications et promoteur de so-

lutions sociales liées au « problème des allergies », qui remplissent une fonction de socialisation des malades en élaborant une « identité sociale » autour de ces maladies. Ce processus est aussi marqué par une perception de l'environnement comme se dégradant.

### **Gestion des épidémies : représentations, connaissance, pratiques**

Les travaux en SHS sur la connaissance des représentations, des perceptions, des attitudes et des comportements des populations et des différents acteurs face aux risques de contamination, aux actions de prévention, aux stratégies thérapeutiques et de lutte sont trop rares et doivent être soutenus car ils peuvent contribuer aux champs santé environnement.

### **Santé et travail**

En mobilisant des approches sociologiques, historiques, anthropologiques, juridiques, ergonomiques, économiques, statistiques, épidémiologiques, cliniques, les travaux montrent le caractère multifactoriel de l'apparition des troubles ou pathologies liées au travail et des processus permettant leur reconnaissance et leur prise en charge. L'avancée des connaissances s'appuie sur la prise en compte des dimensions cliniques, des facteurs de risques comme des contraintes qui pèsent sur l'activité et des ressources que les salariés peuvent mobiliser ou encore du contexte organisationnel

Les différentes recherches peuvent être regroupées autour de cinq grands domaines : déterminants organisationnels, activité de travail et santé ; transformations socio-historiques des normes et de la reconnaissance des pathologies au travail ; des données, des savoirs pour agir ; caractérisation des populations et des expositions aux risques ; connaissance et prévention des Troubles Musculo Squelettiques.

#### ***3.4.6. Place des sciences humaines et sociales dans les méthodes intégrées (recueil et couplage de données, modélisation) et la connaissance des populations***

Les méthodes intégrées permettent d'appréhender la diversité des expositions humaines et de leurs conséquences de façon à identifier les populations et les zones sensibles ou à risques. Il est nécessaire pour cela de développer des bases de données, de coupler des données environnementales, de santé avec des données de population, afin de construire des modèles statistiques prédictifs.

De la même manière, comprendre les conditions d'exposition d'une population à des contaminations chimiques issues d'activités industrielles implique de coupler les données de détection et de transfert des contaminants dans les milieux, avec la caractérisation des expositions des populations selon leurs facteurs socio-économiques et démographiques, les réponses biologiques des individus et les données de santé. Ce type d'étude a montré sa faisabilité dans l'étude de la contamination par pollution polymétallique d'une population d'une ville minière de l'altiplano bolivien.

Des approches originales basées sur la collaboration entre historiens et médecins permettent un renouvellement de l'appréciation du poids de la silicose ou entre ergonomes, épidémiologistes et médecins ont contribué à saisir les déterminants des pathologies et des troubles de santé au travail.

Les sciences humaines et sociales ont ainsi leur place pour la connaissance fine des inégalités de santé (âge, appartenance socioprofessionnelle, sexe,...) et des mécanismes qui conduisent à l'exposition des populations à des risques environnementaux,

sanitaires ou professionnels en collaboration avec l'épidémiologie, la modélisation mathématique, les sciences de la vie et de la nature.

### **Approches socio-historiques des normes et des imputations causales**

La conception de l'environnement et de la santé, des liens entre environnement et santé, de l'hygiène, les frontières du sain et du malsain varient en fonction des qualités des différents milieux de vie et de travail, mais également des représentations culturelles, des savoirs (scientifiques, techniques, statistiques, ordinaires) et des techniques de mesure. L'analyse des explications causales de la santé et des pathologies, des pratiques des acteurs et des représentations, que ce soit dans le domaine des différents modes d'expositions aux polluants, de la gestion des milieux et des villes, du rapport au corps et à la technique, ou encore des modes de prévention et de prise en charge pourraient faire l'objet de nouveaux travaux. L'analyse des dynamiques socio-historiques dans lesquelles s'inscrivent les constats dans les domaines santé-environnement permettrait de mettre à jour les ruptures et les permanences. Suivant les problèmes considérés, la nature des faits et des preuves mobilisées méritent examen. Les passages entre savoirs et normes et les conditions socio-historiques de production et de transformation des normes peuvent être des sources d'interrogation nouvelle.

### **Perceptions, pratiques sociales, comportements, rôles des acteurs publics et privés**

Les modalités de production de savoirs (ou de données) adaptés, les perceptions, les pratiques, les comportements des différents acteurs (privés et publics, individuels et collectifs), les registres d'action (anticipation, prévention, gestion, information, réparation...), les modalités d'apprentissages collectifs et de coordination... ouvrent autant de questions fondamentales qui méritent des travaux approfondis. Ces questions appellent des approches aux différentes échelles temporelles (urgence, long terme...) et spatiales (micro, meso, macro). Les démarches comparatives entre différentes zones géographiques et culturelles pourraient être mobilisées.

### **Connaissances des populations**

Les conditions socio-économiques, démographiques et organisationnelles d'émergence des problèmes de santé-environnement ou de réduction de leur incidence, doivent également faire l'objet de travaux renouvelés ; de même que la connaissance des caractéristiques des populations et de la part respectives des multiples déterminants des pathologies et de la santé. Des analyses des déterminants spatiaux et des zones à risques pourraient également être envisagées.

### **Émergence et gestion des risques et des crises**

Les travaux dans les domaines des risques collectifs et des crises méritent d'être poursuivis car ils permettent de mieux comprendre : les conditions d'émergence d'un risque comme problème public (alerte, mobilisations des acteurs, controverses) ; les arguments mobilisés par les acteurs pour définir les risques, ainsi que les solutions préconisées ; la genèse des crises ; les modalités de gestion effective des risques par les différents acteurs ; les modalités de construction des savoirs et d'organisation de l'expertise. L'observation des conditions concrètes de prise en charge de la sécurité ou de la protection, de la place qui leur sont données parmi l'ensemble des règles, les contraintes et nécessités qui pèsent sur les activités, constituent également un domaine de recherche à explorer.

## Action collective et politiques publiques

L'analyse de l'influence de la multiplication des acteurs et des espaces d'action, des modes de régulation intermédiaire (consultations de citoyens, mobilisations collectives, délégation à des agences...), des processus de décision, des dispositifs mis en œuvre, sont des questions centrales, qui doivent être mises en regard des modes de réception des politiques (de prévention, de lutte, de réparation) par les populations et les citoyens. Les travaux permettant d'explorer le développement de la législation, les interconnexions entre les différents espaces, national, européen ou international, le champ d'application et l'effectivité des règles et des normes sont également à développer.

## Enjeux économiques

La répartition temporelle des coûts et des bénéfices sanitaires et environnementaux selon les mesures prises, la prise en compte des expositions à des risques multiples et de l'incertitude sont autant de thématiques de recherches qui peuvent participer utilement à l'optimisation des mesures de protection de la santé comme de l'environnement.

### 3.5. Développer la modélisation pour mieux comprendre et prédire

Comme nous l'avons vu, la modélisation est une étape essentielle dans les approches prédictives et préventives que nous proposons de développer. Elle seule permet d'aborder la complexité des systèmes étudiés et de proposer une interprétation des phénomènes confrontable à l'expérience et porteuse de généralisation.

- Pour mieux comprendre les expositions et les prévenir, il est indispensable de modéliser le devenir des substances dans les écosystèmes et chez l'homme en intégrant l'ensemble des processus de transfert et transformation des molécules dans les milieux.
- Pour prédire les effets sur l'homme et les écosystèmes il est indispensable de savoir relier l'exposition aux différents paramètres biologiques et écologiques qui caractérisent les effets toxiques. Ces modèles permettent également de mieux définir les doses au niveau des cibles et dans certains cas de reconstituer l'historique d'une exposition à partir des données environnementales disponibles. Nous illustrons ci-dessous différentes orientations qui nous semblent nécessaires sans prétention à l'exhaustivité. Cet effort de modélisation constitue un point essentiel du plan d'action. Il devra être pris en compte par les structures de toxicologie et écotoxicologie mais aussi par interaction avec des instituts ou groupement dédiés comme l'INRIA ou le GIS systèmes complexes.

#### 3.5.1. Modèles physiologiques de type PBTK

Les méthodes de type PBTK<sup>16</sup> considèrent un organisme vivant comme un ensemble de compartiments entre lesquels les substances chimiques s'échangent et circulent et au sein desquels elles se métabolisent et peuvent interagir avec leur cible toxique. Ces modèles prennent en compte deux jeux de paramètres fondamentaux : les paramètres physiologiques qui dépendent du phénotype de l'individu (taille, volumes des organes, vitesse de perfusion, etc) et les paramètres cinétiques liés à la molécule d'intérêt. Le calage des paramètres physiologiques et cinétiques du modèle à partir de

---

16 Toxicocinétique à base physiologique (Physiology based toxico-kinetics)

données expérimentales permet de relier exposition et effet pour un individu donné. On peut ensuite calculer l'effet pour tout individu qui diffère du modèle expérimental par ses paramètres physiologiques et donc accéder à des outils de transposition de l'animal à l'homme, voire inter-espèce, ou d'un individu standard à l'ensemble d'une population hétérogène. Grâce à l'utilisation de statistiques bayésiennes, ce type de modélisation permet de raccorder des expérimentations diverses comme des essais de toxicité in vivo et in vitro, des mesures biologiques sur l'espèce d'intérêt et pour l'homme et des études épidémiologiques pour mieux comprendre la relation exposition réponse.

### **3.5.2. Relations Structure-Activité**

Les méthodes de type QSAR<sup>17</sup> utilisent toutes les informations physiques, chimiques et structurales des molécules (solubilité, lipophilie, descripteurs moléculaires, structure tridimensionnelle, cartographie des charges, etc) afin de prédire leurs propriétés toxiques. On peut ainsi accéder à la biodisponibilité, la bioconcentration, la biotransformation ou l'effet toxique sur différents individus et cibles (reproduction, survie, etc) à partir de la seule connaissance de la structure de la molécule. Les progrès de la chimie théorique et de la capacité des calculateurs permettent d'espérer, sinon une prédiction totale de la toxicité sans aucune expérimentation, au moins un niveau de précision suffisant pour aider à la décision de développement de nouvelles molécules très en amont ou tout simplement pour orienter les expérimentations en fonction des résultats des modèles.

### **3.5.3. Biologie de systèmes : intégration des omiques, réseaux, identification de voies de toxicité, modélisation des interactions**

Si les QSAR sont à la base des méthodes de régression construites à partir d'échantillons pour lesquels on dispose de données biologiques et toxicologiques, l'expansion formidable des outils à haut débit et le développement des outils de fouille de données et d'analyse multivariée ouvre de nouvelles possibilités. Il devrait ainsi être possible de classer les molécules sur la base de l'ensemble de leurs propriétés chimiques et biologiques. La proximité, dans l'espace de ces variables, d'une molécule dont la toxicité est inconnue avec une série d'autres dont le profil toxicologique est bien cerné est également un facteur de prédiction important. Cette approche implique un effort considérable de description des informations issues de différentes sources (omiques, chimique, physique, toxicologique, etc), d'archivage de ces données au sein de bases accessibles et de développement des outils informatiques et mathématiques adaptés. L'enjeu est une amélioration considérable du caractère prédictif de la toxicologie et la réduction des coûts par le partage de l'information.

### **3.5.4. Modélisation des structures et processus biologiques**

La construction de modèles numériques de tissus et d'organes et la simulation de leur évolution au cours du développement est une des orientations actuelles très prometteuses de la modélisation. Ce sont souvent des organismes modèles qui sont l'objet de ces travaux. Une application possible est l'étude in silico de perturbations du développement normal. Cela permettrait de tester rapidement des molécules dans un système relativement complexe.

---

17 Relation structure activité quantitative (Quantitative structure activity relationship)

### **3.5.5. Modélisation des écosystèmes**

L'intrusion d'une substance toxique, et a fortiori de plusieurs, dans un écosystème vient s'ajouter aux diverses modifications du biotope susceptibles de perturber la dynamique de la communauté. Cette dynamique est liée aux innombrables interactions entre les populations en termes de compétition pour l'accès aux ressources trophiques, à la lumière, l'eau, l'oxygène, la matière organique et minérale, l'habitat. Toute modification des traits biologiques des différents taxons induite par des toxiques est susceptible d'impact. La gravité de cet impact est très difficile à prévoir d'autant que l'effet n'est en général renseigné que sur quelques individus sélectionnés pour leur aptitude à l'expérimentation au laboratoire. Il s'ajoute à cette difficulté une très grande variabilité génétique de la sensibilité aux toxiques, des clones différents d'une même espèce peuvent par exemple présenter des différences de sensibilité en termes de survie d'un facteur supérieur à 100. Les prédictions réalisées à partir des essais de laboratoire sont donc très peu représentatives de la réalité in situ.

La modélisation en écotoxicologie s'est longtemps appuyée sur des outils simples de prédiction d'exposition et d'effet au sein d'un écosystème modèle générique. Ainsi, via la résolution d'équations simples de fugacité et de cinétiques de dégradation, peut-on prédire grossièrement (facteur 10 à 100 près) la concentration d'une substance dans l'eau, le sol, le sédiment et l'atmosphère. Cette concentration environnementale prédite est elle-même comparée à une concentration, dite sans effet, construite à l'aide de quelques essais de laboratoire. Cette manière de procéder qui est utilisée pour la réglementation des produits chimiques dans le cadre du règlement REACH est largement insuffisante.

Aujourd'hui les chercheurs essaient de mettre au point des outils géo-référencés qui établissent des concentrations d'exposition localisées pour chacun des compartiments en tenant compte des cadastres d'émissions des substances, lorsqu'ils sont accessibles, et des propriétés des territoires concernés. L'observation au sein d'essais biologiques, ou l'estimation des impacts des substances sur les traits biologiques des taxons appartenant aux communautés exposées sur les territoires fournit les données d'entrées de modèles de fonctionnement des écosystèmes qui tiennent compte des interactions entre ces différents taxons. L'impact écotoxique est ainsi défini comme la cartographie du ratio entre exposition et vulnérabilité. Ces outils, encore au stade de la recherche permettront d'aborder à l'avenir les effets des stress environnementaux multiples en permettant de focaliser l'analyse sur le cocktail de contaminants effectivement présents et sur les communautés cibles à chaque lieu d'intérêt. Ils ouvrent la voie du remplacement d'une écotoxicologie générique qui considère tous les environnements comme équivalents à une écologie du stress chimique qui s'attache à protéger la biodiversité sur les territoires. Ils permettent enfin de tenir compte des sources diffuses de pollution actuellement encore très mal prises en compte.

L'apport des outils de l'information spatiale : télédétection, modélisation géo-référencée, systèmes d'information géographique est crucial pour l'émergence des outils de modélisation écotoxicologiques modernes. Leur calage sur des données environnementales existantes au sein de sites ateliers est nécessaire à leur validation. Les mésocosmes, véritables plate-formes d'essais sur des écosystèmes reconstitués, intermédiaires entre le laboratoire et le terrain sont des instruments précieux pour établir et tester les modèles qui relient les traits biologiques à l'évolution de la communauté.

### **3.6. Développer une analyse réflexive à l'égard des dispositifs passés et présents de prévention et de gestion des risques.**

Il s'agit ici de s'appuyer encore une fois sur les sciences humaines et sociales, et en particulier les sciences politiques, la sociologie des organisations, l'économie, le droit et l'histoire, pour analyser les dispositifs institutionnels de prévention et de gestion des risques (réglementations, organisations dédiées...), passés comme présents, afin de mieux apprécier leurs atouts et leurs failles, de mieux comprendre leurs (dys)fonctionnements. Il s'agira en particulier de s'intéresser aux points suivants :

#### **3.6.1. Comment évaluer le système actuel d'évaluation et de gestion des risques ?**

Ces dernières années ont été marquées par le renforcement de l'évaluation des risques (création des agences françaises de sécurité sanitaire en 1998 : Invs, Afsse devenue Afsset, qui a fusionné en 2010 avec l'Afssa pour créer l'Anses). Toutefois, si l'évaluation des risques a été renforcée, certaines crises ont échappé au système de détection mis en place (comme la canicule de 2003), sachant que dans le même temps ce renforcement de la surveillance sanitaire a induit une « chronicisation » des crises, qui tendent à devenir le « régime normal » de gestion des risques. En outre, dans le modèle français, l'évaluation et la gestion des risques restent séparées, ce qui peut poser des problèmes spécifiques.

#### **3.6.2. L'expertise scientifique : comment mieux articuler le savant et le politique ?**

Au cours des dernières années, plusieurs scandales ont mis en lumière le caractère très sensible de l'expertise scientifique, avec des problèmes de conflit d'intérêt et des cas de judiciarisation. Au-delà, l'expert devient une figure essentielle des politiques publiques, alors même que son statut et son rôle restent flous. Dans le domaine des risques environnementaux, les expertises menées aujourd'hui sont-elles bien contradictoires, transparentes et indépendantes ? Plus généralement, comment s'articulent la recherche et l'action publique dans ce domaine ? Comment les savoirs sont-ils produits, par qui et comment sont ils transmis, et comment sont ils reçus ?

#### **3.6.3. Que peuvent nous enseigner les crises passées ?**

Il est nécessaire de réaliser un retour d'expérience sur les crises sanitaires survenues ces dernières années, même si elles ne s'inscrivent pas toutes dans le périmètre « santé environnement » (crises de la vache folle, canicule, grippe H1N1...) afin d'en tirer des leçons pour éviter ou mieux gérer les crises à venir. Parmi les premiers constats qui sont à approfondir, ces exemples (souvent à ne pas suivre) montrent notamment que la gestion des crises sanitaires est aujourd'hui de plus en plus médiatisée et judiciarisée, qu'une mauvaise gestion d'un risque peut avoir des conséquences plus délétères que le risque lui-même, qu'une bonne prévention en amont est la meilleure garantie d'une bonne gestion de la crise, ou encore que la question de la place du citoyen et de la société civile dans la gestion des risques se pose avec acuité dès lors que la crise s'inscrit dans la durée.

#### **3.6.4. Comment prévenir efficacement les risques à un coût économiquement acceptable ?**

Cette question se pose avec une acuité particulière depuis la popularisation du « principe de précaution », inscrit dans le droit international depuis les années 1990. Ce

principe est aujourd'hui systématiquement invoqué, de multiples manières, parfois très approximatives et contradictoires, en omettant les garde-fous initialement inscrits dans les textes législatifs (avec notamment la notion de précaution « proportionnée », et à un « coût acceptable »). Il importe donc de se réinterroger sur ce principe de précaution et sur ses conditions d'application. Plus généralement, il apparaît nécessaire de renforcer l'analyse économique dans ce domaine, en développant un déploiement conjoint des méthodes d'évaluations « économie de l'environnement » et « économie de la santé » en vue notamment de quantifier les coûts pour l'économie liés à l'amélioration des objectifs Santé - Environnement et d'aider à la prise en décision en cas de nécessité d'arbitrage (ex. : Pesticides / Agriculture / sécurité alimentaire - quantités et qualité / protection des milieux naturels).

## 4. Programmes spécifiques

Les objectifs scientifiques généraux énoncés ci-dessus et qui intéressent l'ensemble de la communauté peuvent être déclinés de manière plus spécifique concernant certains agents chimiques ou physiques ou biologiques et certaines cibles pathologiques ou écosystémiques. Des programmes plus spécifiques sont prévus dans ce cadre souvent avec des objectifs plus finalisés. L'initiative inter-alliances soutient le principe de la coexistence de programmes de financement généralistes et de programmes plus ciblés. Les programmes ciblés sont nécessaires pour créer des communautés scientifiques et des réservoirs d'experts sur de sujets majeurs de santé publique ou de risque environnemental. En complément, les programmes généralistes permettent d'aborder des recherches qui construisent les outils innovants et font évoluer les concepts des disciplines convoquées pour les programmes ciblés.

Le temps imparti pour la rédaction d'un plan d'action n'a pas permis une analyse fine et exhaustive des programmes internationaux. Il serait pertinent que dans le cadre de ce plan la dimension internationale de la recherche soit amplifiée. Nous avons illustré cela dans le domaine des perturbateurs endocriniens (Chapitre 2.3.3 page 18) et proposons de confier à Antiopes, sous le contrôle des alliances, un travail approfondi de coopération internationale (Cf Action 4 : Pérenniser le réseau Antiopes avec une vision internationale page 53)

### 4.1. Les perturbateurs endocriniens et les produits de substitution.

Il y a plusieurs raisons majeures qui conduisent à faire un effort particulier sur les perturbateurs endocriniens (PE). Le récent rapport du Programme des Nations unies pour l'environnement et de l'Organisation mondiale de la santé<sup>18</sup> constate que des troubles endocriniens sont fréquents et s'accroissent chez l'Homme, que des effets endocriniens sont constatés dans la faune sauvage, et que des substances à effet endocrinien sont identifiées au laboratoire. La baisse de la qualité du sperme des hommes jeunes (jusqu'à 40 % en 50 ans), l'accroissement des anomalies génitales, des cancers liés au système endocrinien, les troubles neurologiques liés à la thyroïde seraient liés à près de 800 substances chimiques suspectes dont seule une petite partie est connue sur le plan toxicologique. Ces constatations justifient un effort significatif qui devra être entrepris notamment dans le cadre du PNRPE à condition qu'il soit doté de façon récurrente et régulière. Cet effort de recherche concernera les domaines suivants :

- le mécanisme d'action. Les PE ont un mécanisme d'action original puisqu'ils interfèrent avec les mécanismes physiologiques et entraînent ainsi une toxicité. C'est sans doute ce qui explique des profils de dose-effet inhabituels. Dans ce sens, ils inaugurent un nouveau type de mécanisme par perturbation et sont des modèles pour certaines classes de toxiques. De plus, les PE ciblent particu-

---

18 State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 / edited by Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013

lièrement des phases vulnérables du cycle de vie des individus (foetus, puberté) ou, dans les milieux, des traits d'histoire de vie clés pour la dynamique des populations (reproduction, sexe-ratio).

- Des produits chimiques courants. De très nombreux produits chimiques entrant dans la composition des plastiques, des conserves, de différentes préparations alimentaires ou cosmétiques voire médicamenteuses ont des propriétés de PE ou sont suspectés d'en avoir. De même, de nombreux Polluants Organiques Persistants et certains métaux ont une activité de perturbateurs endocriniens. Or les huit cent molécules concernées sont très peu renseignées, ce qui est préoccupant d'un point de vue de la santé publique. Des questions spécifiques sont posées sur la définition, le rôle des mélanges, l'interaction avec l'épigénétique et les effets transgénérationnels. Une amélioration de la connaissance de ces substances, pour tout ce qui permet d'évaluer les risques, devra donc être engagée, de préférence de façon coordonnée à l'échelle internationale. Les PE constituent un objet de discussions à l'échelle européenne et mondiale, notamment du point de vue réglementaire, la France doit alimenter ce débat<sup>19</sup>. Une vigoureuse action de la France à l'international doit être engagée.
- Les PE soulèvent la question des produits de substitution et de leur sécurité (notamment pour le Bisphénol A). Il est clair qu'un effort particulier doit être fait dans ce domaine et que la demande publique et celle des agences sont très fortes. Les tests réglementaires ne sont pas suffisants pour s'assurer de l'innocuité des alternatives aux PE connus, il est donc nécessaire de mobiliser les laboratoires publics, ceux là-mêmes qui avaient mis en évidence la toxicité du BPA et des phtalates pour les tester. L'IFRES devrait avoir la capacité de répondre à cette demande par exemple dans le cadre d'un programme très spécifique soutenu par plusieurs ministères, instituts et agences à l'instar des NTP américains. Ce programme sera coordonné par l'IFRES avec un volet sur appel d'offre (organisé par le PNRPE) et un autre volet de coordination de programmes de périmètres plus larges (par exemple sur les substituants).

#### **4.2. Les pesticides, y compris la Chlordécone.**

Les pesticides posent des problèmes particuliers qui justifient un volet spécifique. Ils ont été conçus au départ comme des poisons, puisqu'il s'agissait de protéger les cultures contre de nombreux parasites. Donc leur toxicité intrinsèque est élevée. Ces substances illustrent donc particulièrement bien la notion de risque du fait que, comme on ne peut en réduire la toxicité, c'est sur les facteurs de réduction de l'exposition, liée à leur devenir dans l'environnement et sur les lieux de travail qu'il faut concevoir les actions de prévention.

Un très grand effort doit être porté sur l'évaluation des risques pour les agriculteurs et les riverains des parcelles agricoles ainsi que pour les écosystèmes et la biodiversité (notamment les impacts sur les insectes pollinisateurs). Il convient pour cela de combiner épidémiologie, toxicologie, et expologie de façon coordonnée. Il est indispensable d'ajouter à cela un volet sciences humaines et sociales afin de comprendre également quelle est la part du comportement des acteurs et quels sont les leviers pour jouer sur ce point clé.

---

<sup>19</sup> A titre d'exemple un seul expert français était impliqué dans le travail international d'élaboration du rapport du PNUE et de l'OMS déjà cité !

La contamination généralisée des eaux par les pesticides, soulignée dans le cadre de l'expertise collective coordonnée par l'Inra et le Cemagref (aujourd'hui Irstea) pousse à agir pour la préservation des milieux. Des outils de surveillance et de modélisation géoréférencés prédictifs précis doivent être développés afin de prévoir, dès la demande de mise sur le marché d'une formulation phytosanitaire quels seront les expositions et les impacts sur les sols, les eaux de surfaces et souterraines et l'atmosphère ainsi que les conséquences de ces expositions pour la santé et la biodiversité.

La connaissance précise des risques à l'échelle des territoires ouvre le champ des actions de prévention, tant sur le plan sanitaire que vis-à-vis des écosystèmes. Les recherches sur les pesticides devront intégrer les outils mis au point pour proposer des mesures de gestion des pratiques agricoles (équipements de protection, modification des pulvérisateurs, zones tampon et bandes enherbées...) instruments de coercition et d'incitation qui pourront fonder les politiques publiques de réduction des risques.

Un programme du MEDDE, le programme Pesticides, partiellement financé par le plan Ecophyto est susceptible d'aborder ces questions. Le présent plan propose de renforcer ce programme et d'y inscrire explicitement les priorités ci-dessus.

Il faut également mentionner le cas de la Chlordécone qui fait l'objet d'un plan particulier. Ce plan illustre l'intérêt d'un appel à projets très orienté pour résoudre une question spécifique. Il est également exemplaire du coût de l'inaction environnementale et sanitaire puisqu'il s'agit aujourd'hui de gérer les conséquences catastrophiques d'une décision d'interdiction trop tardive d'un pesticide dont les effets délétères sont bien connus depuis longtemps. Il ne faut pas oublier non plus que les Antilles sont aussi contaminées par d'autres pesticides et que la question des mélanges est d'actualité sur ces îles.

### **4.3. Les nanomatériaux et particules fines.**

Les nanomatériaux préoccupent la population, posent des questions de réglementation à l'échelle française et internationale et présentent de nouveaux mécanismes de toxicité et de toxicocinétique qui sont loin d'être élucidés. Leurs propriétés de toxicité et leur évolution dans l'environnement ne sont plus seulement dépendantes de leur composition chimique mais également de leurs propriétés physiques, parfois difficiles à caractériser. L'évaluation des risques nécessite donc le développement de nouveaux concepts. Comme souvent les efforts consentis pour la recherche sur les risques liés à ces innovations technologiques majeures sont très faibles quand on les compare aux recherches sur le développement des technologies elles-mêmes<sup>20</sup>, ce fait est source de rejet et donc peut entraver le développement technologique et les bénéfices économiques ou même environnementaux subséquents. Il existe des programmes européens sur ce sujet, mais un financement dédié à partir de taxes sur les industriels à l'instar des radiofréquences serait parfaitement justifié. Les points suivants méritent d'être développés :

---

20 L'Agence Européenne de l'environnement estime ceux-ci inférieurs à 1 % dans une étude : <http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2> : « Over the past decade, public research funding in the European Union on nanotechnology, biotechnology as well as Information and Communications Technology (ICT) is heavily biased towards product development with about 1 % being spent on their potential hazards. A more equal division of funding between known and emerging issues, and between products and their hazards, would enrich science and help avoid future harm to people and ecosystems and to the long term economic success of those technologies. »

- Particules fines : Les connaissances ne sont pas complètement absentes dans le domaine des risques liés aux particules fines, on sait notamment que les particules liées à la combustion des moteurs diesel et des foyers ouverts de cheminées domestiques ont un impact sanitaire majeur. Les plus gros efforts de recherche doivent certainement être portés d'une part sur la caractérisation, la compréhension et la modélisation des émissions ou des processus de formation de particules atmosphériques ainsi que leurs comportements physico-chimiques dans l'atmosphère, d'autre part sur leurs effets toxiques propres et les mécanismes impliqués. De fait, les aérosols représentent aujourd'hui la classe de polluants atmosphériques la plus préoccupante en matière de santé publique et d'impact environnemental. De par la multiplicité de leurs sources d'émissions (mal connues) et de leurs processus de formation, elles ont une composition chimique complexe et insuffisamment documentée. On connaît mal les mécanismes de formation d'aérosols organiques secondaires faute de moyens et méthodes disponibles permettant de décrire les processus de formation (nucléation, condensation, agglomération,...) les précurseurs et leur évolution spatiale et temporelle. Des recherches doivent également être conduites pour mieux connaître leurs effets sur la santé via le développement d'outils de toxicologie prédictive. Pour cela une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action est nécessaire. De plus, il est nécessaire de développer des systèmes de caractérisation des expositions personnelles pour améliorer la connaissance des relations causales dans les études épidémiologiques.
- Les nanotechnologies mettent en œuvre une grande diversité de matériaux particuliers naturels ou synthétiques à base d'oxydes métalliques (TiO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub>, FeO, etc.), de molécules organiques ou hybrides organiques et inorganiques. Ils peuvent aussi avoir une structure à base d'assemblages bio-macromoléculaires. De très nombreux paramètres sont invoqués dans les mécanismes de toxicité des nanomatériaux, l'identification du ou des facteurs prépondérants dans divers modèles biologiques est un enjeu majeur des recherches en toxicologie. De par leur taille et leur structure, ces particules soulèvent de nouvelles questions non encore résolues quant à leurs mécanismes d'action. Il est nécessaire de développer des appareils et des méthodes de mesure spécifiques à chaque type de nanoparticule afin d'obtenir une caractérisation précise, d'abaisser les limites de détection et développer des systèmes normatifs de concentrations ou d'indicateurs d'activités biologiques limites. L'étude des mécanismes du devenir des nanoparticules dans les différents milieux doit également être renforcée. Les études de toxicité devront se concentrer sur les effets à long terme d'expositions chroniques aux faibles doses. Les études de cycle de vie des nanomatériaux manufacturés devront être systématiquement entreprises.

#### **4.4. Les ondes électromagnétiques.**

Dans le domaine des champs électromagnétiques de basses fréquences (ELF) les questions de recherche portent sur la compréhension des mécanismes explicatifs des effets éventuels des champs environnementaux de faible puissance sur la leucémie chez l'enfant. Il convient de développer des méthodes et des modèles *in vitro* et *in vivo* pour étudier ces effets.

En ce qui concerne les radiofréquences c'est un sujet qui fait l'objet de fortes controverses. Plus que dans d'autres domaines, il y a une forte demande pour une recherche

indépendante sur financement public. Les questions concernent la recherche d'effet sur les personnes exposées, notamment à travers des études épidémiologiques (tumeurs, maladies neurodégénératives, effets sur la reproduction,..), la recherche de mécanismes non thermiques par lesquels les ondes pourraient avoir des effets biologiques.

Les micro-ondes de forte puissance (MFP) connaissent un fort développement dans des applications militaires et civiles sécuritaires (anti-terrorisme, anti-manifestation, radars aéronautiques). Il est important de réaliser des travaux de recherche sur leurs effets biologiques et sanitaires potentiels.

Sur ce sujet un mécanisme de financement intéressant a été mis au point, il implique les industriels potentiellement pollueurs sous la forme d'une taxe radiofréquences dont le produit est mis en commun par l'ANSES qui organise la recherche via l'appel PNREST. ce mécanisme devra être maintenu pendant ce plan.

#### **4.5. Les substances radioactives / les rayonnements ionisants**

Les effets résultant d'expositions à de faibles doses de rayonnements ionisants font l'objet d'une prise de conscience et de préoccupations croissantes de la société, non seulement pour les populations humaines exposées (public, travailleurs, patients), mais aussi pour les espèces non humaines représentatives de la biodiversité. Les enjeux associés sont majeurs et renforcés (i) par le retour d'expérience de l'accident de la centrale de Fukushima Daiichi et ses conséquences environnementales et sanitaires, (ii) par les implications économiques, industrielles et sociétales de la situation unique de la France, pays fortement nucléarisé, et (iii) la perspective liée au maintien, voire à l'expansion, des programmes futurs de l'industrie nucléaire au niveau international (mise en place de nouvelles installations telles que l'EPR, démantèlement d'installations anciennes, mise en œuvre de sites de stockage de déchets, gestion d'anciens sites miniers d'uranium...).

Les questions de recherche portent pour l'homme et les espèces non humaines, sur la toxico-cinétique (nature physico-chimique des contaminants, voies de transferts, devenir des radionucléides au sein des organismes impactés) et la toxicodynamique (modifications biologiques des cibles moléculaires, cellulaires et tissulaires), de manière à aboutir à terme à une vision intégrée des conséquences d'expositions chroniques sur les principales fonctions physiologiques des individus et groupes d'individus impactés (populations, voire communautés pour les écosystèmes). L'un des défis identifiés par les agendas stratégiques de recherche en Europe dans ce domaine est la mise en œuvre d'outils de criblage haut débit et d'approches avancées utilisant des biomarqueurs spécifiques pour qualifier et quantifier les dommages du génome et de l'épigénome afin d'explorer de nouvelles pistes pour comprendre les mécanismes gouvernant la propagation des réponses multi-échelles d'organisation du vivant et les réponses multi-générationnelles des populations d'espèces non-humaines pertinentes lors de leur exposition chronique (effet maternel, effets héréditaires, réponses adaptatives, instabilité génomique).

Une autre question de recherche prioritaire revient à mettre en évidence les facteurs biologiques influençant les différences de radiosensibilité au sein d'une espèce (e.g., entre les divers types cellulaires, les divers tissus, les différents stades du cycle de vie, les différents individus) et entre espèces (e.g., facteurs écologiques décrivant les traits d'histoire de vie, les habitats, les positions au sein des réseaux trophiques) ; ces

connaissances sont nécessaires pour inférer les effets toxiques d'une espèce à l'autre sur des bases rationnelles en s'appuyant sur des concepts de modélisation intégrée pour extrapoler les signaux issus des modes d'action moléculaires jusqu'à des fonctions biologiques ou traits d'histoire de vie (et conséquences populationnelles) : modèle de dynamique du budget énergétique et approche de type « biologie des systèmes ».

#### **4.6. OGM, biologie synthétique et ingénierie biologique**

Le développement des organismes génétiquement modifiés ou de la biologie synthétique est aujourd'hui en latence dans notre pays. Dès lors que des innovations dans ce domaine porteraient de réels bénéfices sociaux (e.g. plantes résistantes à la sécheresse ou aux ravageurs des cultures, production de médicaments, organismes producteurs d'énergie stockable,) et que leur exploitation serait envisagée, la question des risques serait au premier plan, comme elle l'a été pour certains OGM encore récemment. Les questions de recherche, permettant d'apporter des connaissances sur l'évaluation des risques en amont, portent sur les enjeux suivants : évaluation de la stabilité des transgènes dans l'environnement et des mécanismes de leur transfert à d'autres organismes ; compétition entre OGM ou 'organismes synthétiques' et espèces ou génotypes 'sauvages' ; effets directs ou indirects sur la biodiversité cultivée et sauvage ; conséquences écologiques et socio-économiques ; impact des OGM sur la santé des consommateurs ; définition des conditions d'une coexistence éventuelle des cultures OGM et non OGM ; limites scientifiques et psycho-sociologiques de l'ingénierie du vivant, perception sociale du risque biologique.

Au moment où l'enjeu des énergies renouvelables se renforce considérablement, notamment du fait des émissions de gaz à effet de serre liés à la combustion des combustibles fossiles, certaines innovations issues des biotechnologies, comme les « Electrocarburants ou Electrofuels<sup>21</sup> » pourraient bien convaincre de leur intérêt économique et environnemental. Ces électrocarburants utilisent des micro-organismes génétiquement modifiés afin de convertir de l'énergie électrique en carburant liquide. Dans l'hypothèse d'une origine photovoltaïque de l'électricité le rendement surfacique serait augmenté d'un facteur 10 par rapport aux agrocarburants. Ce double dividende de telles innovations : production de carburant liquide à partir d'énergie solaire et stockage d'électricité lèvera certainement les réticences sur les bénéfices sociaux, Une condition importante est que les études sur le risque précèdent la diffusion de ces organismes. Il convient donc d'anticiper les études de risques écologiques et sanitaires pour les biotechnologies par le lancement dès aujourd'hui des programmes de recherche idoines.

#### **4.7. Voies d'exposition : air, eaux, sols, alimentation**

Une confusion fréquente chez les non-spécialistes du domaine est celle entre le risque et le danger. Si, bien entendu, il convient de connaître les dangers liés aux substances chimiques présentes dans l'environnement, c'est-à-dire les effets négatifs qu'elles sont susceptibles de provoquer sur les humains et sur les écosystèmes, ces effets ne se produiront qu'en cas d'exposition aux toxiques. Le volet exposition est donc l'autre clé de l'évaluation des risques en santé-environnement. Ce facteur exposition dépend notamment de trois grandes familles de paramètres : les nombreuses sources d'émission

---

21 Un programme de l'Arpa (Advanced Research Projects Agency) du Département de l'énergie (DOE) des États-Unis : <http://arpa-e.energy.gov/?q=arpa-e-site-page/view-programs>

de substances chimiques ; les transferts des substances entre les différents compartiments de l'environnement (sols naturels et artificialisés, eaux de surface et souterraines, océans et mers, sédiments des milieux aquatiques, atmosphère locale et planétaire et biosphère) ; les différentes transformations des substances chimiques dans les différents compartiments, notamment biologiques, pouvant conduire à la dégradation ou à la modification des produits initialement émis.

L'approche la plus classique est celle de la chimie analytique dont les derniers développements autorisent la détection et la quantification d'un nombre toujours plus élevé de substances à des concentrations de plus en plus faibles dans différentes matrices. Cette approche restera absolument fondamentale et de nombreux nouveaux développements sont attendus, notamment pour les épidémiologistes, lesquels ont besoin de tracer les expositions des individus afin d'inférer sur les causes des pathologies observées. A cet égard un programme de recherche en chimie analytique environnementale, intégré au département chargé de la recherche en chimie à l'ANR, serait le bienvenu afin de soutenir les nombreuses initiatives de structuration de plate-formes de recherche dans le domaine.

Une approche plus directement prédictive est celle de la modélisation qui, si elle ne remplace pas l'analyse chimique car elle ne pourra jamais prétendre au même niveau de précision, a l'avantage de prédire le devenir des substances toxiques avant<sup>22</sup> qu'elles soient présentes dans l'environnement. Aujourd'hui la tendance est aux modélisations géo-référencées et à la mise en place de grandes banques de données géoréférencées qui utilisent toutes les techniques de l'information spatiale pour inférer la présence de substances au sein des compartiments. Les initiatives de Météo France, du BRGM, de l'Ineris et d'Irstea dans le domaine (CF Annexe) sont à soutenir.

#### **4.8. Les pathologies**

- Le Cancer. L'étude des effets de l'environnement sur le cancer est relativement ancienne. Elle était traditionnellement axée sur les effets génotoxiques. Plus récemment, de nouveaux mécanismes d'action ont été révélés, notamment les effets sur le cycle cellulaire, les propriétés de migration et d'adhérence, sur le système immunitaire et l'interaction entre les cellules cancéreuses et leur environnement immédiat. De plus, des effets plus systémiques ont été mis en évidence notamment pour les cancers hormono-dépendants. Enfin, le rôle de l'épigénétique est évoqué. L'ensemble de ces observations a induit des travaux supplémentaires visant à comprendre les mécanismes, identifier des biomarqueurs, des populations vulnérables et des cibles thérapeutiques. L'INCa, conscient des nécessités de recherche dans le domaine environnement santé prévoit 15% de ses dotations pour ce domaine. L'IFRES pourra être l'interlocuteur privilégié de l'INCa et de l'ITMO Cancer pour cette orientation.
- Nutrition, Obésité et pathologies métaboliques. Des arguments de plus en plus solides établissent des liens entre certains polluants et contaminants et l'apparition de pathologies métabolique et le développement de l'obésité. Le rôle du tissu adipeux dans le stockage et la libération de polluants est particulièrement étudié. Certains polluants favorisent l'inflammation de ce tissu, alors que d'autres jouent un rôle dans la programmation au cours de la période fœtale de

---

22 Cet « avant » est un excès de langage qui s'applique aussi à des substances qui ne seront jamais présentes dans l'environnement, précisément parce que la modélisation de leur devenir a été suffisamment prédictive pour fonder, dans une logique préventive, la décision de les proscrire !

l'obésité à l'âge adulte (« obésogènes »). L'IFRES pourra être l'interlocuteur du plan obésité et du Programme National Nutrition et Santé pour ces aspects.

- Maladies neurologiques et neurocomportementales. Dans ce cas aussi, il existe des arguments expérimentaux et des données cliniques et épidémiologiques suggérant un rôle de l'environnement dans le développement cognitif et neurologique. Par ailleurs, certains polluants sont suspectés d'avoir des effets sur les maladies neurodégénératives et sur certaines maladies psychiatriques, même si la force de ces arguments est inégale. Il est important d'explorer ces effets et de les analyser. L'IFRES pourra interagir avec différents réseaux et avec la fondation Alzheimer.
- Reproduction et Fertilité. Ces aspects sont en général étudiés dans le cadre des perturbateurs endocriniens, mais il est important de rappeler que divers mécanismes toxiques sont à l'œuvre.
- Immunité. Il s'agit d'une cible qui est explorée depuis quelques années. Il existe une interaction entre les défenses contre les xénobiotiques et les défenses contre les agents infectieux et les protéines. Les effets des polluants et contaminants sur le système immunitaire pourraient expliquer les interactions multi-stress qui sont parfois observés.

#### **4.9. Méthodes alternatives à l'expérimentation animale**

Ces aspects sont traités par le GIS Méthodes alternatives et il ne faut pas multiplier les intervenants. Il est proposé de soutenir ce GIS pour progresser dans ce domaine et pour pouvoir renforcer la présence française au niveau européen et international

## 5. Structurer la recherche pour éclairer les politiques publiques

Le renforcement de la toxicologie et de l'écotoxicologie dans un objectif de prévention, en interaction avec l'épidémiologie et les SHS, est une nécessité identifiée dans la feuille de route de la conférence environnementale. Nous avons vu, dans la première partie, les nombreux enjeux scientifiques qui s'attachent à ce thème. Le plan d'action aborde dans cette deuxième partie les éléments concrets de mise en œuvre. Cela concerne la structuration de la recherche ; l'augmentation progressive des capacités des laboratoires ; la formation initiale et continue et l'expertise dont nous voulons accroître la mobilisation au service des pouvoirs publics et des industriels. Nous proposons également un suivi du plan d'action avec un rapport annuel d'évaluation remis par les alliances.

Dans un contexte de stabilité globale du budget de la recherche publique nous proposons plusieurs éléments d'évolution des moyens affectés à la thématique, ce qui suppose un redéploiement à partir des crédits existants au sein de la mission interministérielle de recherche et d'enseignement supérieur (MIREs). Ce redéploiement concerne les ministères en responsabilité de financer la recherche, l'ANR et les organismes dans le cadre de leur contrat d'objectifs et des engagements affichés dans le cadre des alliances.

### 5.1. Organisation générale : Initiative nationale interalliances

Nous proposons une Initiative Française pour la Recherche en Santé et Environnement de nature et de gouvernance souples, par exemple sous forme d'un simple accord de partenariat entre les alliances. Cette Initiative s'appuiera sur les organismes, les agences et différentes actions incitatives gouvernementales pour dégager des moyens humains et matériels pour la réalisation de ses missions.

#### 5.1.1. Objectifs :

L'objectif principal de ce plan est la définition d'une stratégie nationale, la coordination et l'impulsion de la recherche dans le domaine Santé et Environnement. L'Initiative pourra s'appuyer sur des réseaux existants et constituer de nouveaux réseaux : Antiopes, réseau de plate-formes PEPITE, réseau de modélisateurs, de chercheurs SHS du domaine, etc. L'IFRES identifiera et soutiendra le renforcement de quelques sites de recherche et de pôles régionaux dans le domaine pour les hisser à un niveau international.

Le plan vise également l'appui scientifique aux programmes de financement pour s'assurer du volume des moyens accordés, de leur complémentarité et de leur exhaustivité pour réaliser les objectifs prévus :

- Appui aux ministères concernés, à l'ANR, l'ANSES, l'INCA, etc.

- Interaction et point d'appui scientifique aux différents plans dans les domaines de la santé et dans ceux de l'environnement (Plans Cancer, Obésité, Alzheimer, écofito, etc.)
- Interaction avec les agences sanitaires et les EPIC pour renforcer la position de la France dans le réglementaire. Il peut s'agir notamment de conduire et de soutenir une contribution française à des projets ambitieux internationaux, un laboratoire de validation des techniques utilisables pour la réglementation des risques, de soutenir la formation d'experts pour des instances internationales, etc.
- Représentation au niveau international pour des questions relevant de la recherche en environnement et santé : Europe, NIEHS, Asie
- Constitution d'un guichet unique pour les industriels et soutien des besoins des PME pour le développement de leurs nouveaux produits.
- Impulsion du développement de la formation et de l'expertise dans le domaine en interagissant avec les pôles universitaires.

### **5.1.2. Gouvernance :**

Une assemblée d'experts issue du GIA actuel, d'experts de l'ITMO Santé publique, du GT9 « Risques naturels et écotoxiques » d'Allenvi, et de l'alliance Athéna. Cette assemblée comprend aussi les représentants de l'ANR, des ministères et des agences, de l'Inca et des représentants des autres plans pertinents. Rôle dans la définition de la stratégie et le suivi. Cette assemblée assez large est chargée de maintenir la cohésion du système et la participation de tous les acteurs concernés. Elle se réunira au moins une fois par an. Un bureau d'une dizaine de personnes issu de l'assemblée pour les autres missions citées ci-dessus. Ce bureau sera animé par des représentants des 3 alliances

### **5.1.3. La question des moyens**

La question des moyens financiers à déployer pour la mise en œuvre du plan d'action a été évoquée dès l'initiation de ce travail. Le représentant du ministère chargé de la recherche à la réunion initiale du groupe de travail a indiqué qu'il n'y aurait pas de moyen supplémentaire. Le financement du plan d'action ne peut donc s'appuyer que sur un redéploiement de crédits. Cette mobilisation des crédits implique donc pour chacune des parties prenantes d'opérer des choix, ce qui veut dire concrètement de réduire certaines activités au profit des objectifs de ce plan. Ainsi, le système de gouvernance de l'Initiative aura-t-il un rôle majeur de vérification de la mobilisation des crédits de chacun des organismes impliqués.

Cette mobilisation dans un contexte budgétaire tendu constitue le point le plus difficile du plan d'action. Le développement de la toxicologie et de l'écotoxicologie, auquel il convient d'ajouter aujourd'hui l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales a déjà fait l'objet de plusieurs initiatives politiques dans le passé. Le Grenelle de l'environnement avait identifié la toxicologie et l'écotoxicologie comme des priorités fortes au sein d'une recherche environnementale qui devait croître significativement. Le comité opérationnel recherche avait prévu 200M€ sur quatre ans pour des programmes de l'ANR. Le ministère chargé de l'écologie devait lancer des recherches sur les risques liés aux OGM et soutenir le développement de la toxicologie et l'écotoxicologie en s'appuyant sur l'Ineris. Le bilan de ces engagements est très décevant. Le départe-

ment Écosystèmes et développement durable de l'ANR concerné a vu ses crédits diminuer drastiquement (de 60,1 M€ en 2008 à 31,5 M€ en 2011<sup>23</sup>), le service de la recherche du ministère chargé de l'écologie a vu ses crédits incitatifs de recherche divisés par plus de deux (de 18 M€ en 2010 à 8 M€ en 2013) et le financement spécifique de l'Ineris est passé de 5 M€ en 2008 à 1 M€ aujourd'hui. Il est important de souligner que cette forte baisse des crédits s'est produite alors que l'ensemble des crédits publics de recherche augmentait légèrement.

Ainsi, concevoir un tel plan d'action aujourd'hui implique la mobilisation de toutes les entités responsables de l'affectation de crédits publics de recherche. Les organismes de recherche et les agences de financement de la recherche doivent s'engager à mettre en priorité le financement des actions de ce plan, sous la coordination des alliances. Dans le même temps les ministères concernés doivent utiliser toutes les marges de manœuvre de la gestion de la MIREs pour faciliter la mise en œuvre de ce plan. Ainsi avons-nous indiqué pour chacune des actions de ce plan les opérateurs concernés et les leviers à actionner afin de le mettre en œuvre. Cet ensemble d'actions est récapitulé dans le tableau 6 page 64.

## **5.2. Le plan d'action**

Le plan d'action est structuré en quatre missions qui comportent en tout 16 actions complétées par deux actions de suivi. Les quatre missions correspondent aux grands enjeux que nous avons identifiés : structurer la recherche, programmer les recherches et valoriser les recherches par l'expertise. Ces actions sont récapitulées dans le tableau 6 en annexe page 64.

### **5.2.1. Mission 1 : Renforcer les capacités de recherche.**

Si la toxicologie et l'écotoxicologie sont le plus souvent citées comme disciplines concernées par la prédiction des effets des substances toxiques dans l'environnement, la vision exhaustive de ce champ dépend également d'autres disciplines comme l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales. L'ensemble ainsi consolidé doit pouvoir s'appuyer sur de grandes plate-formes expérimentales partagées. Cette première mission propose les actions de renforcement des capacités nécessaires.

#### **Action 1 : Renforcer l'épidémiologie**

L'essentiel de l'épidémiologie du domaine est comprise dans l'ITMO Santé Publique, où elle interagit avec d'autres disciplines ; il ne semble donc pas nécessaire d'organiser des réseaux dans ce domaine précis. En revanche, l'épidémiologie pourrait bénéficier des initiatives de l'Anses dans le domaine européen avec le programme EnvHealth et une évolution possible vers un dispositif plus ambitieux (Eranet nouvelle formule, Initiative de programmation conjointe, Article 185<sup>24</sup>...) Il y a aussi des besoins de soutien de cohortes environnementales notamment celles qui prennent en compte la période fœtale.

---

23 PLF 2013. Rapport sur les politiques nationales de recherche et de formations supérieures. P.37.

24 L'article 185 du traité de l'Union européenne (ex article 169) permet à l'union européenne d'abonder financièrement des initiatives des états membres dès lors que le parlement européen et la commissions s'accordent pour le faire.

## **Action 2 : Renforcer les Sciences humaines et Sociales dans le champ environnement, santé et toxicité**

Le renforcement des SHS dans ce domaine précis est réclamé par l'ensemble de la communauté. Etant donné son éparpillement, cette constellation de disciplines (économie, sociologie, psychologie, droit, histoire...) pourrait bénéficier d'un regroupement au sein d'un réseau qui, à l'image d'Antiopes, serait en mesure de faire des propositions de projets ambitieux et pluridisciplinaires. Mais ce réseau ne devrait pas seulement être force de proposition autonome : il serait souhaitable que, pour chaque projet mené dans le cadre de l'Initiative Française pour la Recherche en Santé et Environnement, un volet SHS soit systématiquement envisagé, en particulier pour mener une analyse réflexive sur l'action publique et la production de connaissances, et pour évaluer l'impact du projet sur les inégalités sociales..

## **Action 3 : Renforcer les plate-formes de recherche et les systèmes d'information**

Le GIA avait réalisé précédemment une analyse exhaustive des plate-formes et plateaux technologiques dans le domaine dans le cadre du programme PEPITE (voir rapport en annexe). Il est proposé le renforcement de certains plateaux techniques grâce notamment au programme IBISA et à l'engagement des organismes de recherche et des universités à déployer du personnel et des moyens notamment en équipement selon les politiques des différents établissements. Les plateaux les plus susceptibles de recevoir ce type de soutien sont clairement indiqués dans le rapport du GIA sur les plate-formes (en annexe). Par ailleurs, la mise en réseau de ces plate-formes serait très utile pour harmoniser leur développement et éviter les doublons inutiles. Cela peut se faire dans le cadre d'Antiopes pour ne pas multiplier les réseaux. Par ailleurs, une attention et un soutien particulier doivent être donnés aux technologies *in silico* qui bénéficieraient aussi d'une bonne coordination, de création de postes et de moyens.

La plate-forme Rovaltain n'a pu être analysée par le GIA parce que le projet n'était pas finalisé au moment de l'évaluation. Elle consiste en une fondation de coopération scientifique qui finance des projets de recherche et une société de droit privé responsable de la gestion et du fonctionnement de la plate-forme. La plate-forme est destinée à répondre à des besoins d'équipes du privé et du milieu académique. Les objectifs de la plate-forme sont notamment de proposer des systèmes contrôlés (type chambres climatiques ou colonnes) pour l'étude des effets de contaminants sur des écosystèmes et des espèces animales et végétales. Des études de longue durée sont en particulier envisagées. Il est proposé que cette plate-forme intègre le réseau de plate-formes Pepites, ce qui permettra de favoriser la complémentarité des technologies et d'éviter une redondance des techniques.

Il convient également de soutenir et pérenniser les réseaux d'observation de l'environnement et de veiller à l'intégration des variables intéressant les épidémiologistes au sein du jeu des paramètres observés. Bien souvent les études épidémiologiques manquent de données sur l'état de l'environnement, notamment renseignant la présence de contaminants. Les alliances se coordonneront afin de coupler de façon cohérente les observatoires, les systèmes d'observation (SOERE) et les cohortes utilisées par les épidémiologistes de l'environnement.

### **5.2.2. Mission 2 : organisation de réseaux capables de mener des projets d'envergure nationales ou internationale.**

Le domaine santé environnement se prête à des projets de grande envergure comme nous l'avons évoqué dans les objectifs scientifiques. Il s'agit notamment de l'application de la biologie systémique pour définir les grandes voies de toxicité, les effets des mélanges, les vulnérabilités. Ces projets peuvent avoir des implications directes en termes réglementaires. Ces projets sont au niveau européen et international, mais une organisation au niveau national est nécessaire pour initier ces projets, donner un effet levier, être l'interlocuteur de réseaux équivalents internationaux et participer à des demandes de financements internationaux.

#### **Action 4 : Pérenniser le réseau Antiopes avec une vision internationale**

Le réseau Antiopes est orienté vers la toxicologie et l'écotoxicologie prédictives et répond ainsi à une partie des missions de cette initiative. Il a déjà fait ses preuves dans la gestion de projets nationaux dans ce cadre. Il doit être pérennisé pour construire des projets ambitieux susceptibles de générer des financements européens et internationaux dans l'avenir. Cependant un amorçage est nécessaire pour crédibiliser ce réseau à l'échelle internationale.

En pratique les thématiques que ce réseau pourrait aborder sont :

- Toxicologie et écotoxicologie systémique et prédictive : identifier les voies de toxicité majeures grâce à des approches de biologie systémique. Des initiatives internationales sont déjà prises dans ce domaine (projet Toxome humain, Johns Hopkins) ; le réseau pourrait intégrer ces efforts, puis participer à des demandes de fonds et avoir une position de co-leadership au niveau européen.
- Organiser la recherche d'effets toxiques de substituants aux perturbateurs endocriniens (par exemple substituants au BPA) ; le réseau est bien armé pour mobiliser la recherche française dans le domaine et participer à un effort international. Le réseau devrait aussi s'ouvrir plus vers l'écotoxicologie et proposer des projets d'envergure dans ce domaine.
- En interaction avec d'autres réseaux, notamment en santé publique et en écologie, le réseau peut contribuer à des efforts pour l'étude de la vulnérabilité des populations et des écosystèmes. De même, il pourra contribuer aux travaux sur les effets des stress multiples.

Ces dernières années, le réseau Antiopes a surtout reçu des financements du MEDDE par l'intermédiaire de l'Ineris dans le cadre du programme 190 de la MIREs. Ces fonds sont à présent épuisés. Avec les nouveaux objectifs ambitieux du réseau, un financement conséquent devrait être mobilisé par redéploiement, auquel pourraient s'ajouter, selon les projets, des aides d'autres origines. L'objectif à terme est de permettre à ce réseau de solliciter des financements internationaux avec des réseaux équivalents étrangers.

Sur le plan international nous proposons qu'Antiopes soit chargé par les alliances d'une mission de recensement actif des programmes internationaux dans le domaine de ce plan d'action. Le terme « actif » fait référence au fait qu'il ne s'agit pas seulement d'un travail de compilation d'informations mais qu'il est complété par une série de prises de contact avec les responsables de ces programmes et de propositions de mise en commun des efforts et de coordination entre ces programmes. Ceux-ci prendront des formes diverses comme des accords pour partager les substances à

étudier, des programmes et projets de recherche communs, des ateliers de travail ou des colloques communs. Cette action nécessitera une coordination étroite avec les agences de financement nationales, la commission européenne, l'OMS et le PNUE.

### **Action 5 : Renforcer les sites et les pôles régionaux**

Malgré la présence de très bonnes équipes de recherche, un des handicaps de la France est l'absence de grands centres de recherche dans le domaine atteignant un niveau international. L'IFRES devrait soutenir le développement de ces sites et de pôles régionaux dans cet objectif. Il existe plusieurs opérateurs proposant notamment des chaires qui peuvent être utilisés (ANR). De même les organismes et les universités peuvent être sollicités (Avenir-Atipe, chaire organisme université). Le rôle de l'IFRES sera de soutenir ces demandes en montrant leur rôle dans le développement de la discipline au niveau national et en soutenant les collaborations scientifiques.

### **Action 6 : Coordonner les efforts des organismes et universités**

Pour atteindre les objectifs cités ci-dessus, il sera nécessaire d'aboutir à une coordination des efforts des organismes et des universités. Des soutiens à des réseaux, des plate-formes ou des centres de recherche peuvent être inscrits dans les contrats d'objectifs ou les contrats quinquennaux avec une différenciation des organismes selon leur stratégie dans le domaine. Ces engagements peuvent prendre la forme de bourses de thèses, d'engagements de priorisation des postes plus ou moins précis en fonction des pratiques d'affectation des priorités de recrutement ainsi que l'attribution de moyens et d'équipements.

### **Action 7 : Créer un centre de prévalidation méthodologique**

Une partie des efforts de recherche ira vers la mise au point de tests in vitro ou in silico pour prédire la toxicité et remplacer progressivement, en tout cas optimiser l'expérimentation animale. Nos laboratoires sont assez bien armés pour concevoir ces tests, mais pas pour valider les méthodes de manière à pouvoir les proposer à l'OCDE. Un laboratoire national de pré-validation serait particulièrement utile pour cette étape-là. Il augmenterait la valorisation de la recherche française. Ce laboratoire devrait être associé à Antiope, mais il doit surtout être hébergé par un organisme comme l'Ineris .

#### **5.2.3. Mission 3 : programmation et soutien à des appels d'offre nationaux et régionaux**

L'analyse des objectifs scientifiques montre que des travaux de recherche sont nécessaires dans des domaines assez généraux comme les mécanismes, les études de la vulnérabilité, l'interaction entre différents stress et des domaines plus spécifiques de certaines familles de toxiques. Il nous semble donc important de prévoir des outils de financement dans ces deux cas. Nous sommes plus préoccupés par la pérennisation d'outils existants plutôt que par la création de nouveaux outils.

### **Action 8 : Créer un programme de cinq ans à l'ANR**

Il nous paraît normal que l'ANR, Agence de financement de la Recherche en France, consacre des moyens spécifiques à un domaine aussi essentiel que l'Environnement Santé. D'autres pays comme les USA (NIEHS, NIOSH), y consacrent une part importante du budget de la recherche. Les programmes de l'ANR dans le domaine santé, environnement et toxicité ont pris plusieurs formes : SEST, CES puis CESA. Ces programmes ont permis de consolider la communauté. Ils ne continueront à jouer ce rôle

que s'il y a une pérennisation sur un temps assez long. Nous pensons que un programme de ce type de 5 ans remplirait cet objectif. Certains projets du domaine santé environnement pourraient aussi être financés dans d'autres programmes de l'ANR.

Plusieurs types de programmes ANR peuvent être envisagés :

1- Des projets focalisés dans le cadre d'AP traditionnels :

- Programme Toxiques Environnement et Santé d'une durée de 5 ans. Ce programme recouvrirait les axes de CESA en renforçant l'épidémiologie et les SHS. Il est important de distinguer ce programme des autres programmes de financement de ce domaine. Nous proposons qu'il privilégie les projets à risque, d'une grande originalité, technologiquement innovants et multidisciplinaires. Bien que, dans ce domaine, les perspectives d'application sont importantes, ce programmes financerait des projets en amont qui s'appuient sur une bonne base fondamentale. Les projets plus focalisés pourraient s'adresser aux programmes plus spécifiques. Nous estimons qu'un budget de 10 M€ serait optimal pour ce programme.
- Autres programmes ANR. Étant donnée la très grande diversité du domaine, il est normal que certains projets soient adressés à d'autres programmes ANR. Notamment certains projets du domaine pourraient être financés par les appels d'offre sur les Déterminants sociaux des inégalités, la chimie (chimie verte), les nanotechnologies, etc.

2- Des projets ambitieux regroupant plusieurs équipes de haut niveau, idéalement multidisciplinaires pour progresser rapidement dans un domaine prioritaire pour la recherche (épigénétique, critères de substitution, etc.) Ces projets peuvent recevoir l'appui d'autres organismes ou agences (par exemple l'ANSES ou l'ITMO cancer).

3- Des projets de type ERAnet ou JPI dans lesquels l'ANR jouerait un rôle pilote. Là aussi une collaboration avec d'autres organismes et agences est envisageable. Les thématiques peuvent dépendre des équipes françaises et européennes. Parmi les thèmes possibles : La toxicologie et l'écotoxicologie systémiques; la validation d'un nouveau modèle de toxicité (invertébré, ingénierie cellulaire, etc.).

### **Action 9 : Soutenir le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)**

Les perturbateurs endocriniens ont une importance considérable en santé publique. Ils agissent selon de nouveaux mécanismes de toxicité qui pourraient concerner de très nombreux autres toxiques. Un programme spécifique sur les PE serait tout à fait approprié d'autant qu'il y a des efforts de réglementation qui nécessitent une activité de recherche ciblée. Ce programme soutenu par le MEDDE et de nature multidisciplinaire devrait être pérennisé. Il devrait financer des travaux ciblés sur ces molécules. Un de ses objectifs est de combler les lacunes dans ce domaine et de contribuer ainsi à la décision publique. Un rythme annuel serait optimal et au moins bisannuel. Un budget de 2 M€ serait souhaitable. Cette proposition est conforme à celle qui est en cours d'élaboration dans le cadre de la stratégie nationale sur les PE.

### **Action 10 : Maintenir le Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNREST) de l'ANSES**

Le PNREST a été un des programmes les plus stables dans le domaine santé environnement. Il est défini selon les objectifs de l'ANSES mais recouvre des champs assez

différents notamment les radiofréquences, la santé travail, etc. Il a des objectifs de recherche plus directement transposables pour le soutien des activités de l'agence qui cherche aussi à alimenter son réseau d'experts. Le budget actuel est d'environ 5 M€ dont 2 M€ pour les radiofréquences et 1,2 M€ pour environnement et 0,7 M€ pour santé travail. Ce programme de nature plus appliquée permet de couvrir des champs non couverts par les autres appels.

### **Action 11 : Interagir avec les Plans Santé**

Plusieurs plans ont été élaborés dans le domaine de la santé humaine. Certains de ces plans disposent de budget recherche et ont, à juste titre, inclus l'étude des effets de polluants et contaminants de l'environnement dans leurs objectifs. Ainsi le plan cancer devrait consacrer 15% de son budget recherche à l'étude des effets de l'environnement. Ce pourcentage semble raisonnable parce qu'il existe des incertitudes quant à l'importance du rôle de l'environnement qui nécessitent beaucoup de recherche préalable à la prévention. Par comparaison, en ce qui concerne l'importance des comportements, leurs rôles sont très bien établis, ce qui devrait permettre d'axer les efforts sur les modes de prévention. L'IFRES pourra jouer un rôle d'appui scientifique à l'ITMO Cancer pour ses appels d'offre. Coordonnant la recherche dans ce domaine, l'IFRES s'assurera par ailleurs, qu'il n'y a pas un champ pathologique important qui ne soit pas traité par l'un ou l'autre des appels d'offre.

D'autres plans Santé ont été élaborés et sont connectés au domaine santé environnement. Il s'agit du Programme National Nutrition et Santé, du plan Obésité et du plan Alzheimer notamment. Là encore, l'IFRES peut servir d'appui scientifique et interagir avec les responsables de ces plans pour des interactions et des appels d'offre spécifiques.

### **Action 12 : Renforcer les actions de recherche du plan Ecophyto**

Le plan Ecophyto a été mis en place par le ministère de l'agriculture afin de réduire progressivement l'usage des pesticides en France tout en maintenant une agriculture économiquement performante. Ce plan comporte un axe 3 : recherche qui finance des recherches sur les pesticides, le plus souvent via des appels à projets existants qu'il abonde. Il appuie ainsi le programme de recherche de l'ANSES, le programme Pesticides du MEDDE et les programmes Agrobiosphère et CESA de l'ANR. Il est recommandé de poursuivre cette action en l'intensifiant et en échangeant le plus possible avec les alliances dans le cadre de ce plan d'action.

### **Action 13 : Favoriser le développement inter-organisme du Programme de recherche pluridisciplinaire en Toxicologie Nucléaire et en Nanotoxicologie**

Le programme de recherche en toxicologie animé par le CEA a pour vocation d'assurer une capacité de caractérisation pluri-disciplinaire des dangers associés aux applications du nucléaire (radionucléides, composés chimiques associés au cycle du combustible) et au développement des nanosciences et des nanotechnologies. Ce programme a embrassé plusieurs périmètres, en fonction des financeurs impliqués. Depuis 2008, "Le programme transversal de toxicologie" (PT-Tox), a été implanté en interne par le CEA, pour piloter, coordonner et animer les recherches, permettant d'aborder, par des approches pluridisciplinaires, les effets potentiels sur le Vivant de radionucléides, de nanomatériaux, de nouveaux produits et procédés issus de sa recherche. Les connaissances acquises ont été essentielles au développement d'actions applicatives en bioremédiation environnementale ou en décontamination. Au sein du PT-Tox, les recherches

en nanotoxicologie ont été renforcées afin de faire face aux nombreux défis à relever pour la santé publique et la santé au travail en termes de réglementation, d'identification et de compréhension des effets des NanoMatériaux manufacturés, tout au long de leur cycle de vie. Il s'agit notamment i) d'identifier, si elles existent, les propriétés des NM qui leur confèrent une toxicité particulière, ii) de définir les approches et stratégies spécifiques à mettre en œuvre pour évaluer les risques associés à l'exposition aux NM, ceci ayant pour objectif de permettre d'intégrer la gestion du risque dès la conception des nanomatériaux, selon une approche d'écoconception.

Ces dernières années, le CEA étant le seul financeur de ce programme, les actions collaboratives directement prises en charge ont été restreintes et ont été principalement favorisées à travers la mise en place de projets multipartenaires financés par l'ANR, l'ANSES, l'Europe.

L'objectif de cette action est d'inciter les opérateurs de recherche à co-financer les activités de recherches en Toxicologie nucléaire et nanotoxicologie afin de permettre de fédérer et d'impulser une dynamique forte pour l'ensemble des communautés scientifiques impliquées dans ces thématiques, augmentant ainsi les capacités de chaque partenaire à contribuer efficacement à la Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels.

#### **5.2.4. Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels**

##### **Action 14 : Développer la formation en santé et environnement**

La formation est un point très important de ce projet qui fera l'objet d'une attention spécifique des ministères dans le cadre des contrats d'objectifs des établissements d'enseignement supérieur. Le renforcement de la toxicologie et de l'écotoxicologie implique de disposer d'un vivier de chercheurs capables d'apporter un souffle nouveau aux laboratoires. Le monde industriel est actuellement en difficulté pour trouver de l'expertise et devrait rapidement procéder à des recrutements. Les besoins en formation continue sont également très forts par exemple au sein des entreprises qui souhaitent former leurs cadres afin notamment d'appliquer les nouvelles directives et règlements européens.

Le développement du volet formation implique de mobiliser les pôles régionaux en lien avec les établissements d'enseignement supérieur. Ceux-ci seront invités à participer à ces pôles en mettant en place des chaires d'enseignement de haut niveau. Le volet formation continue sera également développé. Les écoles d'ingénieur, notamment dans le domaine de la chimie, seront encouragées à mettre en place des modules d'initiation à l'évaluation des risques toxiques pour la santé et l'environnement, l'objectif est que tout ingénieur chimiste nouvellement formé soit capable de comprendre les enjeux de toxicité environnementale et donc puisse les anticiper dans le cadre de son travail en entreprise ou de ses recherches. Ces modules pourront bien entendu être mutualisés avec des formations universitaires, des écoles d'agronomie ou vétérinaire et également accueillir des auditeurs en formation permanente.

##### **Action 15 : Mobiliser l'expertise pour les pouvoirs publics**

Les pouvoirs publics manifestent fréquemment une demande d'appui scientifique à leur action et à leurs décisions. L'expertise dans le domaine de la santé est aujourd'hui bien organisée en France et en Europe. L'évaluation des risques et la surveillance sani-

taire sont assurées par des agences spécialisées qui maintiennent des liens étroits avec la recherche. Dans le domaine des risques pour la biodiversité la situation est moins claire, cependant, la création en cours d'une agence nationale de la biodiversité devrait permettre de structurer l'expertise sur les risques toxiques pour la biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes.

Il faut cependant avoir à l'esprit une difficulté de conciliation entre l'expertise et la recherche. L'évaluation des risques en appui à la décision, surtout dans le domaine de l'autorisation des substances chimiques, des biocides et des pesticides, s'appuie sur des procédures précises, validées via de long processus qui mobilisent des groupes d'experts internationaux. Seules les données de toxicité ou d'exposition obtenues selon les normes ainsi définies et issues de laboratoires agréés dans le cadre très strict d'assurance qualité « Bonnes pratiques de laboratoire » sont opposables. Des critères d'indépendance vis-à-vis des parties prenantes sont également utilisés. La communauté scientifique fonctionne différemment. Les protocoles sont construits au cas par cas afin de démontrer ou de réfuter des hypothèses scientifiques ou de valider des modèles théoriques. Les résultats des recherches sont confrontés de façon continue à la communauté par un mécanisme de revue par les pairs et de débat permanent. Un des objectifs de l'Initiative sera d'alimenter en permanence par des résultats issus de la littérature scientifique les panels d'experts des agences d'évaluation des risques, soit l'ANSES pour le risque sanitaire, l'ANSM pour le risque des médicaments et des dispositifs médicaux, l'IRSN pour le risque lié aux radioéléments et l'agence de la biodiversité pour les risques d'impact sur les milieux naturels. Cette activité serait incluse dans les missions de ces agences<sup>25</sup> qui devraient en rendre compte.

### **Action 16 : Participer aux travaux internationaux**

Le rayonnement international et européen de la toxicologie, de l'écotoxicologie et de l'épidémiologie françaises implique une mobilisation des organismes, des pôles régionaux et des agrégats « clusters » thématiques disposant par ailleurs de domaines d'accueil pré-établis au niveau européen (e.g., EURATOM pour les substances radioactives). L'IFRES demandera explicitement aux pôles régionaux d'inclure dans leurs projets un volet européen dont les objectifs sont les suivants :

- engagement de participation des experts des pôles aux instances européennes et internationales (OCDE, Iso, Cen, etc.) ;
- programme ambitieux de participation aux programmes de recherche européens du PCRD (Programme cadre de recherche et de développement technologique) ;
- participation active aux sociétés savantes et aux colloques internationaux du domaine de la toxicologie et de l'écotoxicologie (Setac : Society of environmental toxicology and chemistry, SOT : American society of toxicology, EuroTox : Federation of European Toxicologists & European Societies of Toxicology...) ;
- engagement d'accroissement des publications internationales dans les revues à fort facteur d'impact du champ environnement-santé, même aux dépens du nombre total de publications ;

---

<sup>25</sup> L'ANSES réalise régulièrement un bulletin de veille scientifique et l'IRSN possède une activité de recherche propre, cette mesure se situe donc largement en prolongement d'activités existantes.

- accueil d'experts étrangers de haut niveau et organisation de missions longues à l'étranger pour les experts français.

En s'appuyant sur Antiopes, l'ITMO Santé publique et le GT9 d'Allenvi, l'IFRES aura comme mission d'établir et d'entretenir un répertoire des compétences et expertises publiques et privées française en toxicologie, écotoxicologie et épidémiologie. Antiopes mettra en place un volet spécifique de construction des capacités d'expertise de niveau international. Cela comportera une action de formation continue et la certification des compétences d'experts pour les instances internationales.

Les alliances Allenvi, Aviesan et Athéna mobiliseront leurs réseaux européens ainsi que les agences de financement de la recherche dans le but notamment de construire une initiative européenne de programmation conjointe de type JPI (Joint programming initiative). L'ANSES agira au sein du réseau ENVHEALTH qu'elle a initié pour poursuivre et amplifier les actions de recherche au niveau européen dans un des cadres prévus par le programme Horizon 2020 (Era-Net, Initiative de programmation conjointe ou article 185). Une telle approche pourra aussi être suivie par l'ANR.

### **Action 17 : Apporter des services aux industriels**

Le renforcement de la toxicologie, de l'écotoxicologie et de l'épidémiologie et le lien avec les SHS, n'a pas seulement pour finalité la prévention des risques toxiques pour la santé humaine et la biodiversité, il est porteur de retombées économiques positives. L'industrie chimique et les industries utilisant les substances chimiques, l'agriculture et les industries agrochimiques et les industries des technologies de l'information et la communication ne pourront désormais se développer qu'en prenant en compte ces risques le plus tôt possible dans leur stratégie d'innovation. Il est donc indispensable de donner aux acteurs économiques un accès aux compétences en toxicologie et écotoxicologie.

En ce qui concerne la mise en conformité avec les règlements et directives européens beaucoup de grands groupes choisissent d'externaliser l'élaboration des dossiers réglementaires. La présence sur le territoire de centres de compétences est un atout majeur pour les petites et moyennes entreprises de services qui se spécialisent sur ces métiers. Il s'agit aussi bien de laboratoires capables de mettre en œuvre les essais réglementaires que de bureaux d'études qui prennent en charge l'intégralité des dossiers. Dans ce domaine la structuration en pôles régionaux de recherche, en lien avec les organismes et établissements d'enseignement supérieur, est source de création d'entreprises et d'emplois.

A l'occasion du travail piloté par le ministère de l'industrie<sup>26</sup> les industriels ont manifesté les besoins suivants :

- nécessité d'un guichet unique représentant le monde académique ;
- besoin impératif d'accroître la représentation française en Europe et à l'international ;
- relance des initiatives de rencontres thématiques et de financement communs type Ecrin ;
- participation au financement de la recherche ;

<sup>26</sup> État des lieux des moyens et compétences en toxicologie et écotoxicologie dans le secteur privé français : Formulation de recommandations et de propositions d'actions en vue du développement des moyens et compétences en toxicologie et écotoxicologie dans le secteur privé français. DGCIS 2010.

- besoins de formation.

Nous proposons de confier à l'Ineris, dans le cadre du pôle applicatif, le rôle de guichet unique pour le monde industriel. A ce titre il s'engagera à répondre aux sollicitations des industriels notamment afin de les guider et de les aiguiller vers les bonnes compétences en fonction de leurs besoins. En lien avec les structures de transfert de technologie et l'Agence nationale de la recherche technologique (ANRT) il pourra, à la demande de l'industriel concerné, aider à la recherche de financements et au montage des projets de recherche partenariale. Ces financements comprendront notamment le montage de dossiers de thèse en convention industrielle de formation par la recherche (Cifre).

Le pôle applicatif éditera un catalogue de l'offre de formation initiale et continue en toxicologie et écotoxicologie. Il procédera au recueil des avis des participants à ces formations et les rendra publics. Le cas échéant il pourra initier de nouvelles formations dès lors qu'il analyse un besoin non ou mal satisfait. Ces formations seront construites en lien avec un ou plusieurs établissements d'enseignement supérieur. L'IFRES sera sollicité afin d'organiser la réflexion sur le contenu.

Le pôle applicatif mettra en place un groupe de réflexion stratégique industrie-recherche publique dont l'objectif principal sera d'organiser la réflexion sur les grands enjeux de recherche pré-compétitive dans le domaine. Ces réflexions pourront être organisées par ateliers thématiques et nourriront la programmation scientifique des alliances et l'expression des besoins de recherche auprès des agences de financement et des organismes et l'organisation ou la co-organisation de colloques en lien avec les sociétés savantes du domaine.

Le financement de cette activité devrait pouvoir être couvert par les « clients » industriels. L'Ineris mettra en place un prélèvement proportionnel forfaitaire sur les contrats de recherche engagés par les industriels auprès des laboratoires. Une déontologie stricte sera appliquée et validée par le comité de déontologie de l'établissement.

### ***Évaluer et rendre-compte***

L'existence de ce plan d'action est liée à la demande forte de l'État et des parties prenantes exprimée notamment au sein de l'atelier Santé-Environnement de la conférence environnementale. Sa mise en œuvre, et sa réussite, dépendent d'une mobilisation d'un grand nombre d'acteurs. Il est donc indispensable de mesurer l'avancement du plan et l'implication réelle de tous ces partenaires. Cette mesure sera portée à connaissance de toutes les parties prenantes.

### **Action 18 : Implication des alliances dans l'animation de l'Initiative**

En tant que structures de coordination de la recherche, les alliances doivent avoir un rôle de premier plan dans l'animation scientifique du domaine, la coordination des engagements des organismes et le suivi de la mise en œuvre du plan d'action. Au-delà des bilans chiffrés, elles organiseront chaque année un colloque ouvert afin de partager les résultats des recherches avec l'ensemble des acteurs concernés : chercheurs, experts, responsables des politiques publiques de la santé et de l'environnement et organisations non gouvernementales. Les alliances joueront également un rôle majeur dans la définition de la stratégie scientifique de l'ANR. Elles procéderont, en lien avec l'ANR et les structures porteuses de programmes, à une analyse annuelle des résultats des appels à projets concernant le domaine toxicologie, écotoxicologie, épidémiologie et SHS et formuleront les besoins d'évolution de ces programmes.

### Action 19 : Etablir et publier un bilan annuel

Les alliances établiront chaque année un bilan des actions engagées pour la mise en œuvre du présent plan d'action. Chacun des établissements publics et des agences de financement sera interrogé afin de fournir des éléments chiffrés de son activité. Le tableau 5 récapitule les points qui seront demandés à chacun des acteurs du plan d'action.

Action du plan	Action réalisée	Année N	Objectif N+1
Numéro de l'action	Création de poste permanent	Nombre	
	Financement de thèse	Nombre de doctorants entièrement financés	
	Recrutement de post-doctorant	Nombre	
	Programme incitatif	Budget alloué	
	Valorisation scientifique	Nombre de publications WoS	
	Expertise	Nombre de normes et tests de validation	
	Valorisation industrielle	Chiffre d'affaire des contrats de recherche, nombre de brevets	

Tableau 5: Éléments types de rapportage pour chacun des acteurs du plan d'action

À partir de ces données et de l'analyse qu'elles en feront les alliances établiront le rapport d'activité à la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche. Ce rapport proposera des recommandations pour la poursuite du plan.

## Conclusion

Le plan d'action intitulé Initiative française pour la recherche en environnement-santé a pour but de développer une vision prédictive du devenir et des effets des substances toxiques (chimiques ou biologiques) dans l'environnement et les chaînes alimentaires ainsi que les effets induits sur les écosystèmes et la santé humaine. Le cadre scientifique et les questions de recherche sont posés, les forces en présence et les programmes identifiés ce qui conduit à la proposition de 18 actions dont 16 sont opérationnelles. L'engagement de nombreux acteurs est indispensable à la mise en œuvre du plan d'actions dont les alliances assureront la coordination et le suivi.

## **Annexe 1 : Tableau des actions**

Missions	Actions	Opérateurs	Leviers
Mission 1 : Renforcer les capacités de recherche.	Action 1 : Renforcer l'épidémiologie	Inserm	MESR via contrats d'objectifs
	Action 2 : Renforcer les Sciences humaines et Sociales dans le champ environnement, santé et toxicité	Organismes de recherche	MESR via les contrats d'objectifs
	Action 3 : Renforcer les plate-formes de recherche et les systèmes d'information	Organismes de recherche	MESR via les contrats d'objectifs
Mission 2 : organisation de réseaux capables de mener des projets d'envergure nationales ou internationale.	Action 4 : Pérenniser le réseau Antiopes avec une vision internationale	Alliances, Ineris	MEDDE, MESR via MIRES
	Action 5 : Renforcer les sites et les pôles régionaux	Organismes de recherche et établissements d'enseignement supérieur	Contrats de site
	Action 6 : Coordonner les efforts des organismes et universités	Alliances	Animation de la recherche
	Action 7 : Créer un centre de prévalidation méthodologique	Ineris	MEDDE via contrat d'objectif
Mission 3 : programmation et soutien à des appels d'offre nationaux et régionaux	Action 8 : Créer un programme de cinq ans à l'ANR	ANR	MESR et Alliances via programmation annuelle
	Action 9 : Soutenir le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)	PNRPE/MEDDE	MEDDE et MESR via MIRES
	Action 10 : Maintenir le Programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNREST) de l'ANSES	ANSES	MEDDE et MESR via MIRES
	Action 11 : Interagir avec les Plans Santé	ITMOs	Aviesan
	Action 12 : Renforcer les actions de recherche du plan Ecophyto	Organismes de recherche et établissements d'enseignement supérieur	MAAF, plan Ecophyto
	Action 13 : Favoriser le développement inter-organisme du Programme de recherche pluridisciplinaire en Toxicologie Nucléaire et en Nanotoxicologie	CEA en coopération avec les Organismes de recherche et les agences de sécurité sanitaire (ASN, ANSES, ANSM)	Alliances, opérateurs de recherche
Mission 4 : créer des capacités d'expertise pour les pouvoirs publics et les industriels	Action 14 : Développer la formation en santé et environnement	Établissements d'enseignement supérieur	MESR via contrats d'établissement
	Action 15 : Mobiliser l'expertise pour les pouvoirs publics	Alliances, ANSES, Ineris	MEDDE via contrat d'objectifs
	Action 16 : Participer aux travaux internationaux	Alliances, ANSES, Ineris	MEDDE, MESR, Union européenne
	Action 17 : Apporter des services aux industriels	Ineris	MEDDE via contrat d'objectifs
Évaluer et rendre-compte	Action 18 : Implication des alliances dans l'animation de l'Initiative	Alliances	
	Action 19 : Etablir et publier un bilan annuel	Alliances	

Tableau 6: Récapitulatif de l'ensemble des actions de ce plan réparties en trois missions avec les opérateurs concernés et les leviers d'action.

## Annexe 2 : Proposition comité épidémiologie

### PRIORITES POUR LA RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE EN SANTÉ-ENVIRONNEMENT

#### I. Constats

La place de l'épidémiologie dans la recherche en santé-environnement est centrale car elle intègre toute la longue chaîne d'événements qui conduisent de l'exposition environnementale aux effets sanitaires qui en résultent, qu'il s'agisse :

- 1) de **caractériser les expositions des populations humaines** (dans leur milieu de vie normal), leurs sources, leurs voies d'exposition, et leurs variations spatiales et temporelles ;
- 2) de mettre en relation l'évolution de cet environnement avec l'augmentation du nombre de certaines pathologies, qu'elles requièrent une prise en charge clinique (cancers, troubles de la fertilité, maladies métaboliques, syndrome d'hyperactivité...) ou pas (troubles de l'apprentissage,...) et de fournir des **relations dose-effets** sur ces relations chez l'humain;
- 3) de tenir compte, en plus des expositions environnementales, de **l'influence du contexte individuel** (génétique, psychologique, de l'histoire médicale, ...) mais aussi **socioculturel et économique** dans l'apparition de conséquences pathologiques ;
- 4) de traduire les relations dose-effets en proportion ou **nombre de cas attribuables à une exposition à l'échelle d'une population** (études d'impact sanitaire), information cruciale pour hiérarchiser les priorités de l'action publique.

L'épidémiologie est donc un maillon central de la recherche et de la gestion du risque en santé environnementale, permettant de faire le lien entre les données toxicologiques chez l'animal et les données de biosurveillance et de surveillance des milieux.

#### II. Enjeux

Le nombre de co-facteurs qui entrent en jeu, et la longueur de la chaîne d'événements cellulaires ou moléculaires qui *in fine* conduiront à des dérèglements pathologiques, sont immenses. D'un côté, une approche possible est de chercher à isoler quelques maillons déterminants dans cette chaîne et de les étudier finement par un dispositif expérimental, posant alors le problème de l'extrapolation à l'espèce humaine. De façon complémentaire, une autre approche est de mettre en place des études épidémiologiques ambitieuses par leur taille, par la période concernée (prise en compte des expositions et événements prénatals dans les pathologies adultes par exemple), mais aussi par l'emploi d'outils sophistiqués (comme la modélisation mathématique et toxicocinétique des expositions, l'utilisation de biomarqueurs ou de dosimètres personnels...) pour caractériser des événements clés dans cette chaîne ou la chaîne dans sa globalité.

La contribution de l'épidémiologie aux connaissances en santé environnementale a été décisive dans le champ des effets sanitaires de la pollution atmosphérique ; ceci s'explique probablement par la relative disponibilité et accessibilité des données de surveillance environnementale sur ces polluants, au moins dans certains pays, et sur la puissance

d'approches couplant les données de surveillance sanitaire et environnementale (approche des séries temporelles par exemple). Pour les autres polluants, schématiquement, des approches plus lourdes doivent être mises en œuvre, à la fois pour caractériser les expositions et leur impact sanitaire.

De nombreux développements techniques ou technologiques sont en cours dans les disciplines connexes pouvant contribuer à ces études épidémiologiques : en chimie analytique (pour des mesures sensibles multi-polluants appliquées à l'environnement ou à des échantillons biologiques humains), en expologie (développement de capteurs d'exposition fiables et à bas coût), en modélisation mathématique de la dispersion des polluants (dans l'air, dans l'eau), dans l'utilisation de données environnementales sur bases géographiques, en modélisation probabiliste de scénarios d'exposition (historique par exemple), dans les technologies haut-débit en génomique, protéomique, métabolomique..., en épigénétique, dans les techniques d'imagerie, d'enregistrement de mesures physiologiques etc.

Si elle est séduisante et porteuse d'avenir, l'application de ces nouvelles technologies aux études épidémiologiques nécessite en préalable un certain nombre d'étapes liées à la validation de ces marqueurs - d'expositions, de changements physiologiques ou de pathologies- dans les populations humaines, en termes de reproductibilité et d'interprétation pour une meilleure valeur prédictive. Les difficultés liées à la logistique de leur mise en place (acceptabilité, transport, stockage, coût...) doivent aussi être soigneusement évaluées. Cette nouvelle génération d'études épidémiologiques nécessite un soutien financier à la mesure du coût de ces nouveaux outils, appliqués à des populations d'étude de grande taille, suivies pendant plusieurs années.

### **III. Situation actuelle du financement des projets/chercheurs en épidémiologie en santé-environnement**

En France, la recherche en épidémiologie environnementale peut en théorie être financée par des APR orientés « environnement » dans lesquels les effets sanitaires de la pollution environnementale sont également évalués (Anses, ANR CESA, PNRPE (Perturbateurs Endocriniens), PRIMEQUAL (Pollution Atmosphérique)), ou par des APR orientés « santé » dans lesquels l'aspect environnement est inclus parmi tous les autres déterminants (par exemple Fondation Cœur et artères). A titre d'illustration une liste des appels à projets en cours en Santé Publique est disponible sur le site de l'IReSP (<http://www.iresp.net/>).

Pourtant dans le premier cas (versant environnement), les projets en épidémiologie sont en concurrence avec les projets en expologie ou en biologie déposés par une communauté beaucoup plus nombreuse, et dans l'autre cas (versant santé), ils sont en concurrence avec les projets en recherche clinique ou en sciences humaines et sociales (SHS). [NB : la Ligue Nationale contre le Cancer propose d'ailleurs en 2013, 3 APR séparés l'un en recherche clinique, un autre en recherche en SHS et un en recherche épidémiologique]. Le seul APR clairement ciblé à la fois « environnement » et « santé publique » est celui de la Fondation de France (« Recherche en Santé Publique et Environnement »), un dispositif qui permet de donner un réel coup d'accélérateur aux recherches en épidémiologie environnementale.

Parmi les outils privilégiés des recherches épidémiologiques, figurent les cohortes. Il y eu récemment un gros effort de rattrapage en France pour la mise en place d'un programme de développement de cohortes de toute nature. Pourtant les cohortes vraiment capables de contribuer à l'étude des relations environnement-santé (en particulier dans l'hypothèse DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease - très pertinente dans ce domaine), cohortes qui nécessitent un recrutement précoce pendant la grossesse, des prélèvements biologiques répétés et un suivi du développement à long terme, n'ont fait l'objet d'aucun soutien spécifique.

Au cours du dernier appel d'offre de l'Anses en 2012, seulement 5 projets épidémiologiques figuraient parmi les 31 financés ; dans l'appel à projets de l'ANR CESA (2012-2013), un seul projet de recherche épidémiologique était inscrit dans la liste des 18 projets retenus. Un autre point à mentionner est la tendance de plus en plus forte au pilotage amont des projets de recherche en fonction de priorités à court terme, l'épidémiologie s'inscrivant bien souvent dans des échelles de temps de plusieurs années.

Il y a donc une urgente nécessité d'un soutien à une recherche épidémiologique dans le domaine santé-environnement en France. Ce besoin est un peu moins criant dans les domaines

de pathologies traditionnellement associés à l'environnement et couverts par des APR spécifiques, comme c'est le cas pour le cancer (ITMO Cancer 2013, Ligue Nationale, ARC...) ou pour les effets sanitaires de la pollution atmosphérique (PRIMEQUAL).

#### **IV. Propositions pour des priorités de recherches épidémiologiques en santé-environnement**

##### **A-Thématiques peu étudiées/peu soutenues en épidémiologie environnementale en France**

###### **Effets sanitaires**

- Les conséquences à court et moyen terme des expositions prénatales et dans l'enfance à des polluants de l'environnement ;
- les effets neurologiques ou neurocomportementaux, les maladies neurodégénératives ;
- les troubles de la fertilité, qu'ils soient d'origine masculine ou féminine ;
- les maladies métaboliques et cardiovasculaires

###### **Expositions environnementales**

- les pesticides, les contaminants de l'eau
- l'étude des polluants selon leur mécanisme d'action (en lien avec la toxicologie): hormonal (perturbateurs endocriniens), immunotoxique, épigénétique

###### **B-Type d'études à financer**

Les **approches longitudinales** suivant les expositions sur la vie entière (depuis la conception) au sein de cohortes (ou de réseaux de cohortes) avec des mesures répétées des expositions et autres marqueurs sont à soutenir en priorité.

La **mise au point** d'outils biologiques (par exemple le « total xeno-estrogenic burden »), d'outils de modélisation mathématique ou statistique (modèles bayésiens...) permettant par exemple la prise en compte de co-expositions fortement corrélées, ou l'interprétation de mesures biologiques d'exposition (modélisation pharmacocinétique) doit être approfondie pour aboutir rapidement à des produits utilisables à grande échelle. Ceci inclut aussi le développement d'outils précis et à faible coût d'estimation des expositions environnementales (capteurs, dosimètres, intégration avec internet, smartphone et liens avec les technologies de l'information et de communication).

Les études pilotes de **validation** de ces outils de mesure (exposition, effet biologique...) appliqués à l'étude des populations humaines sont nécessaires pour une meilleure efficacité des études épidémiologiques. Elles doivent être reconnues et financées comme des recherches à part entière, même si elles n'aboutissent pas à court terme à identifier un nouveau danger. Ex : étude de la variabilité de biomarqueurs urinaires de BPA avant et pendant la grossesse.

Le développement d'études sur l'**exposome** (représentant l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels un sujet est exposé, idéalement sur la vie entière) serait important, à la fois pour bien caractériser les niveaux d'exposition et leurs relations, et pour étudier les synergies entre contaminants.

L'harmonisation et la **structuration de bases de mesures de pollution dans des Systèmes d'Information Géographiques (SIG)** à l'échelle nationale serait un apport très utile au développement de l'épidémiologie environnementale en France. Des données existent (pollution atmosphérique, pollution eau, pesticides, industries, sols pollués, etc.) mais à de très rares exceptions près, elles ne sont pas structurées, harmonisées ni disponibles de façon aisée pour la communauté scientifique avec une bonne résolution spatiale et temporelle. Le cas échéant, on pourra demander aux projets financés de mettre à disposition les données environnementales collectées (après un embargo), mais ceci est peu susceptible de pouvoir se substituer à un système de surveillance pérenne des expositions.

## Annexe 3 : Proposition Allenvi



### Etat des connaissances et pistes de recherche

Le bilan réalisé par l'ANR sur les projets contaminants environnement santé propose une mise en perspective « Constat - Diffuser - Décider » des connaissances issues des projets soutenus par l'ANR sur les domaines suivants :

- les contaminants : historique, anthropisation, production de contaminants, définition de contaminants, contaminants émergents
- la contamination : métrologie (détection, analyses traces, nouveaux outils) utilisation et dispersion dans l'environnement naturel vs environnement urbain et cocktails industriels
- les interactions avec l'environnement :
  - impact des contaminants, sur l'environnement, biodiversité, bio accumulation (chaîne trophique), perturbations biologiques (défenses, dommages, tolérance, modification des traits de vie, perturbation des cycles biogéochimiques, effet sur la santé animale)
  - devenir des contaminants dans l'environnement : bio transformation, biodégradation partielle et totale, métabolites, bioremédiation, transformation et dégradation ; séquestration, modifications physico-chimiques
- les effets sur la santé humaine : approches expérimentales et mécanismes de toxicité, contaminants et effets toxiques, principales pathologies humaines causées par les contaminants

Le rapport du GIA a proposé une analyse sur les cibles prioritaires et les verrous scientifiques qui rassemblent les deux communautés disciplinaires toxicologie et écotoxicologie. Les recherches concernent principalement les contextes d'exposition chronique à des agents multiples à faible dose. Elles devraient se concentrer sur les mécanismes moléculaires et biologiques, l'intégration multi-échelles (e.g. temps, organisation du vivant) et la modélisation intégrative, le développement de bio-marqueurs et bio-indicateurs, l'utilisation des outils de criblage à haut débit et leur signification biologique, la métrologie des toxiques dans l'environnement et l'étude de leurs transformations au sein des milieux.

Devant l'amplitude des questions à traiter, l'ANR évoque fort justement le risque de grand écart tant entre les disciplines (écotoxicologie /toxicologie), entre les nécessaires approches fondamentales cognitives et celles à visée plus opérationnelles, dans la prise en compte des échelles d'espace et de temps. Ce grand écart concerne également la multiplicité des contaminants et des contextes à prendre en compte.

Pour ces raisons il sera proposé de focaliser les approches à mener sur des contextes où l'intégration sera possible depuis la production des contaminants jusqu'à l'exposition et leur effets dans les écosystèmes et chez l'homme. Sans pouvoir être exhaustif sont présentés à titre illustratif quelques cadres de ce type :

- **Chlordecone** : tous les éléments sont déjà en place dans le cadre du PNAC mais leur

intégration nécessite une action supplémentaire. Par ailleurs il est proposé un élargissement de ce programme à la contamination par d'autres pesticides.

- **Perturbateurs endocriniens** : cela reste une question actuelle transversale identifiée spécifiquement dans le plan d'action de la feuille de route pour la transition écologique. Ces contaminants constituent un modèle pour les effets non monotones des faibles doses, pour les effets à long terme, pour l'analyse des multi-expositions.

- Les contaminations de l'ensemble de la **chaîne alimentaire**, de l'environnement jusqu'au consommateur en intégrant les processus agricoles et industriels ont déjà été identifiées comme axe de travail des programmes du PNSE. Ce cadre pourrait être abordé selon différents angles comme par exemple celui des **contaminants dans les produits animaux**. L'ANSES a des préoccupations croissantes sur les dioxines (alimentation animale, mais aussi herbages à proximité d'incinérateurs...) et on peut aussi pointer les antibiotiques liés aux dispersions dans l'environnement des particules issues d'élevages intensifs. Par ailleurs ce contexte peut s'appuyer sur des plans nationaux de réduction des contaminations (Ecophyto, Antibiotiques en élevage)

- **Contaminants atmosphériques** : La possibilité de pouvoir aborder les contaminants aériens sur l'ensemble de la vie d'un contaminant depuis les différentes sources d'émissions jusqu'à l'exposition multiple affectant les écosystèmes et l'homme, en intégrant les processus atmosphériques à différentes échelles devra être explorée. Ce cadre pourrait être abordé pour différents contaminants mais le cas des aérosols atmosphériques et plus particulièrement des particules fines est intéressant à considérer.

- Les **nouveaux contaminants** ouvrent pour chacun d'entre eux des contextes spécifiques mais il paraît difficile de les aborder tous. Certains contaminants comme les **nanoparticules** constituent certainement un modèle à considérer compte tenu de la multiplicité des émissions liées au développement croissant de leur usage par différentes industries, de l'ampleur potentielle de leur diffusion et des conditions variées d'exposition et d'effets dont certaines le sont spécifiquement.

- **Biotechnologies et OGM** : la question des risques liés aux biotechnologies doit être abordée. Les communautés scientifiques ne sont certainement pas prêtes pour porter une proposition complète sur la problématique spécifique des OGM, mais il est nécessaire d'envisager des recherches à caractère méthodologique (culture de cellules ?). Par ailleurs la biologie de synthèse est une biotechnologie en émergence et elle peut constituer un cadre pour aborder les risques majeurs au travers de scénarios de diffusion de micro-organismes synthétiques dans l'environnement (bio terrorisme).

## Annexe 4 : Proposition Athéna



alliance nationale des  
sciences humaines et sociales

Contribution ATHENA

Initiative française pour la recherche  
en environnement

28 avril 2013

Ce texte constitue la première contribution de l'alliance. Il a été élaboré à partir des analyses des travaux réalisés ces dernières années (notamment en réponse aux appels à projets de l'ANR). A ce jour, il manque un bilan précis des forces de recherche (SHS) dans le domaine.

### **Santé, environnement : dynamiques sociales des risques, déterminants sociaux de la santé et de la maladie, représentations et pratiques face aux épidémies**

Les approches en sciences humaines et sociale dans le domaine santé environnement ont permis des apports dans le domaine des dynamiques sociales à l'œuvre dans la construction des risques comme objet d'action publique, dans les déterminants sociaux de la santé ou de la maladie, et dans les représentations et les pratiques face aux épidémies.

### **Dynamiques sociales des risques : victimes, expertises, normes, réparation**

Depuis les années 1990 les risques sanitaires sont marqués par deux grands types d'évolutions. Le premier concerne l'espace public qui se trouve confronté à la multiplication des alertes et des controverses, voir des procès, à l'apparition de collectifs de victimes. Le second concerne la gestion de la sécurité sanitaire caractérisée par une mobilisation accrue de l'expertise scientifique et le renouvellement de son organisation, ainsi que par des transformations du dispositif institutionnel. Ces évolutions se sont accompagnées de questionnements autour des dispositifs de gestion des risques ou de réparation des dommages et sur les modalités de définition des normes qu'elles soient juridiques, techniques, scientifiques ou sanitaires.

Pollutions atmosphériques urbaines, pesticides, incinérateurs, risques et maladies professionnelles, accidents médicaux, sang contaminé, hormones contaminées, essais nucléaires, radioactivité, nanoparticules ont fait l'objet de travaux de recherche qu'il est indispensable de poursuivre en ayant à l'esprit le souci de la mise à disposition rapide de ses travaux en privilégiant la diffusion des recherches en open access. Ces travaux ont permis des avancées sur des questions telles que les processus impliqués dans la visibilité publique (ou dans l'invisibilité) des risques et problèmes, les mécanismes d'imputation des causes et de constitution des preuves, l'expérience et le statut des victimes, les mobilisations, les évolutions des institutions en charge de l'expertise, de la gestion et de la réparation, les débats publics.

### **Déterminants sociaux de la santé et de la maladie**

Les conditions de constitution de symptômes en « entité clinique » à travers l'étude du cas des allergies et les déterminants sociaux de l'état de santé sont des sujets majeurs.

Les conditions qui rendent possibles (ou non) la constitution des allergies en dispositifs de santé publique peuvent être analysées à travers la dynamique interne au champ médical pour laquelle les allergies se constituent en enjeu scientifique ou professionnel et, à travers un mouvement social, porteur de revendications et promoteur de solutions sociales liées au

« problème des allergies », qui remplissent une fonction de socialisation des malades en élaborant une « identité sociale » autour de ces maladies. Ce processus est aussi marqué par une perception de l'environnement comme se dégradant.

### **Gestion des épidémies : représentations, connaissance, pratiques**

Les travaux en SHS sur la connaissance des représentations, des perceptions, des attitudes et des comportements des populations et des différents acteurs face aux risques de contamination, aux actions de prévention, aux stratégies thérapeutiques et de lutte sont trop rares et doivent être soutenus car ils peuvent contribuer au champ santé environnement.

#### **Santé et travail**

En mobilisant des approches sociologiques, historiques, anthropologiques, juridiques, ergonomiques, économiques, statistiques, épidémiologiques, cliniques, les travaux montrent le caractère multifactoriel de l'apparition des troubles ou pathologies liées au travail et des processus permettant leur reconnaissance et leur prise en charge. L'avancée des connaissances s'appuie sur la prise en compte des dimensions cliniques, des facteurs de risques comme des contraintes qui pèsent sur l'activité et des ressources que les salariés peuvent mobiliser ou encore du contexte organisationnel.

Les différentes recherches peuvent être regroupées autour de cinq grands domaines : déterminants organisationnels, activité de travail et santé ; transformations socio-historiques des normes et de la reconnaissance des pathologies au travail ; des données, des savoirs pour agir ; caractérisation des populations et des expositions aux risques ; connaissance et prévention des Troubles Musculo Squelettiques.

### **Place des sciences humaines et sociales dans les méthodes intégrées (recueil et couplage de données, modélisation) et la connaissance des populations**

Les méthodes intégrées permettent d'appréhender la diversité des expositions humaines et de leurs conséquences de façon à identifier les populations et les zones sensibles ou à risques. Il est nécessaire pour cela de développer des bases de données, de coupler des données environnementales, de santé avec des données de population, afin de construire des modèles statistiques prédictifs.

De la même manière, comprendre les conditions d'exposition d'une population à des contaminations chimiques issues d'activités industrielles implique de coupler les données de détection et de transfert des contaminants dans les milieux, avec la caractérisation des expositions des populations selon leurs facteurs socio-économiques et démographiques, les réponses biologiques des individus et les données de santé. Ce type d'étude a montré sa faisabilité dans l'étude de la contamination par pollution polymétallique d'une population d'une ville minière de l'altiplano bolivien.

Des approches originales basées sur la collaboration entre historiens et médecins permettent un renouvellement de l'appréciation du poids de la silicose ou entre ergonomes, épidémiologistes et médecins ont contribué à saisir les déterminants des pathologies et des troubles de santé au travail.

Les sciences humaines et sociales ont ainsi leur place pour la connaissance fine des inégalités de santé (âge, appartenance socioprofessionnelle, sexe,...) et des mécanismes qui conduisent à l'exposition des populations à des risques environnementaux, sanitaires ou professionnels en collaboration avec l'épidémiologie, la modélisation mathématique, les sciences de la vie et de la nature.

### **Approches socio-historiques des normes et des imputations causales**

La conception de l'environnement et de la santé, des liens entre environnement et santé, de l'hygiène, les frontières du sain et du malsain varient en fonction des qualités des différents milieux de vie et de travail, mais également des représentations culturelles, des savoirs (scientifiques, techniques, statistiques, ordinaires) et des techniques de mesure. L'analyse des explications causales de la santé et des pathologies, des pratiques des acteurs et des représentations, que ce soit dans le domaine des différents modes d'expositions aux polluants, de la gestion des milieux et des villes, du rapport au corps et à la technique, ou encore des modes de prévention et de prise en charge pourraient faire l'objet de nouveaux travaux. L'analyse des dynamiques socio-historiques dans lesquelles s'inscrivent les constats dans les domaines santé-environnement permettrait de mettre à jour les ruptures et les permanences. Suivant les problèmes considérés, la nature des faits et des preuves mobilisées

méritent examen. Les passages entre savoirs et normes et les conditions socio-historiques de production et de transformation des normes peuvent être des sources d'interrogation nouvelle.

### **Perceptions, pratiques sociales, comportements, rôles des acteurs publics et privés**

Les modalités de production de savoirs (ou de données) adaptés, les perceptions, les pratiques, les comportements des différents acteurs (privés et publics, individuels et collectifs), les registres d'action (anticipation, prévention, gestion, information, réparation...), les modalités d'apprentissages collectifs et de coordination... ouvrent autant de questions fondamentales qui méritent des travaux approfondis. Ces questions appellent des approches aux différentes échelles temporelles (urgence, long terme...) et spatiales (micro, meso, macro). Les démarches comparatives entre différentes zones géographiques et culturelles pourraient être mobilisées.

### **Connaissances des populations**

Les conditions socio-économiques, démographiques et organisationnelles d'émergence des problèmes de santé-environnement ou de réduction de leur incidence, doivent également faire l'objet de travaux renouvelés ; de même que la connaissance des caractéristiques des populations et de la part respectives des multiples déterminants des pathologies et de la santé. Des analyses des déterminants spatiaux et des zones à risques pourraient également être envisagées.

### **Emergence et gestion des risques et des crises**

Les travaux dans les domaines des risques collectifs et des crises méritent d'être poursuivis car ils permettent de mieux comprendre : les conditions d'émergence d'un risque comme problème public (alerte, mobilisations des acteurs, controverses) ; les argumentaires mobilisés par les acteurs pour définir les risques, ainsi que les solutions préconisées ; la genèse des crises ; les modalités de gestion effective des risques par les différents acteurs ; les modalités de construction des savoirs et d'organisation de l'expertise. L'observation des conditions concrètes de prise en charge de la sécurité ou de la protection, de la place qui leur sont données parmi l'ensemble des règles, les contraintes et nécessités qui pèsent sur les activités, constituent également un domaine de recherche à explorer.

### **Action collective et politiques publiques**

L'analyse de l'influence de la multiplication des acteurs et des espaces d'action, des modes de régulation intermédiaire (consultations de citoyens, mobilisations collectives, délégation à des agences...), des processus de décision, des dispositifs mis en œuvre, sont des questions centrales, qui doivent être mises en regard des modes de réception des politiques (de prévention, de lutte, de réparation) par les populations et les citoyens. Les travaux permettant d'explorer le développement de la législation, les interconnexions entre les différents espaces, national, européen ou international, le champ d'application et l'effectivité des règles et des normes sont également à développer.

### **Enjeux économiques**

La répartition temporelle des coûts et des bénéfices sanitaires et environnementaux selon les mesures prises, la prise en compte des expositions à des risques multiples et de l'incertitude sont autant de thématiques de recherches qui peuvent participer utilement à l'optimisation des mesures de protection de la santé comme de l'environnement.

Pour renforcer l'apport des sciences humaines aux approches intégrées, il convient de continuer à développer les infrastructures de données notamment pour les données de populations (en termes de démographie, de caractéristiques socioéconomiques...) et leur spatialisation des données.

Par ailleurs, l'analyse des réponses aux plus récents appels d'offre consacrés à ces thématiques montrent le besoin de chercheurs dans ces domaines. Des bourses doctorales devraient être créées pour des doctorants particulièrement prometteurs ou/et ayant conduit un double cursus. Une attention particulière doit être globalement accordée aux ressources humaines afin que le potentiel scientifique soit en mesure de traiter les questions les plus vives.

## Annexe 5 : Fiche « Groupe de travail interalliances » Toxicologie Ecotoxicologie



Par courrier du 3 juin 2010, le DGRI a saisi les présidents des deux alliances ALLENI et AVIESAN afin de proposer un plan d'action permettant de mettre en œuvre les recommandations du rapport du groupe de travail Toxicologie-Ecotoxicologie de la stratégie nationale de recherche et d'innovation<sup>1</sup> (SNRI), présidé par la professeure Francelyne Marano. Ce groupe s'était attaché à établir des propositions afin de mettre en œuvre les recommandations du Grenelle de l'environnement. La concertation du Grenelle avait en effet exprimé une forte demande sociale, tant du monde industriel que de la société civile, en faveur du renforcement des deux disciplines dans les domaines de la recherche, de la formation et de l'expertise.

Le rapport issu des travaux du groupe de travail SNRI recommande de développer de façon coordonnée une toxicologie et une écotoxicologie prédictives fondées sur la connaissance des mécanismes d'actions aux différents niveaux biologiques d'intégration. Il souligne la nécessité d'une **coordination nationale** pour donner une visibilité actuellement manquante à la toxicologie et l'écotoxicologie. Il insiste sur la nécessité de renforcer les moyens humains afin de viser la mise en place d'un dispositif pérenne. Il considère que le grand-emprunt est une réelle opportunité pour engager ce type d'action par le truchement d'un appel d'offres national.

Les alliances ont donc constitué un groupe inter-alliances (GIA) sous la responsabilité de Robert Barouki, Professeur de Biochimie, Directeur de l'UMR Inserm 747, Université Paris Descartes, pour l'Aviesan et Eric Vindimian, ingénieur général des ponts, des eaux et des forêts à Irstea, pour l'Allenvi. Plusieurs membres du groupe de travail SNRI, dont sa présidente, sont membres du GIA.

La première production du GIA a été un projet de rapport soumis aux alliances le 19 novembre 2010. Ce rapport n'a pas été accepté par les alliances et n'est donc pas communicable. Il proposait la création d'un « **Partenariat national de recherche en toxicologie et écotoxicologie** » avec l'ambition de devenir en trois ans une fondation de coopération scientifique (la modèle retenu était celui de la Fondation pour la recherche en biodiversité). Cette structure aurait eu pour vocation de jouer un rôle central de coordination des efforts, de favoriser le rapprochement de communautés scientifiques complémentaires, d'impulser une ambition internationale aux équipes placées au sein de pôles régionaux sélectionnés et d'assurer un guichet unique pour le soutien aux besoins du monde industriel et des politiques publiques. Des actions de structuration des pôles régionaux, de formation, de transfert de technologie et participation aux instances internationales étaient prévues. La recherche proprement dite était financée via les programmes ANR. Le plan de financement prévoyait la mise à disposition d'un capital de 100M€ dont 10 % était consommé après 10 ans afin de construire les capacités scientifiques dont la France a besoin et d'en garantir la pérennité. Il était suggéré de mobiliser les investissements d'avenir pour cela mais une alternative budgétaire via le recours à un financement annuel sur le budget d'un programme de la MIREs était également évoqué. Un calendrier précis de réalisation avec des étapes et des indicateurs de résultat était proposé.

Les alliances se sont opposées à la mise en place d'une structure dotée de la personnalité morale et ont estimé que c'était leur rôle de porter un tel projet. Elles n'ont pas jugé crédible la demande d'inscrire une ligne de 100M€ en capital au sein des investissements d'avenir. Elles ont également souhaité que le groupe propose une structuration régionale *a priori* ; sur ce point le GIA considère que cela est suffisamment explicite dans le rapport du groupe de travail SNRI et qu'au contraire il convient de faciliter l'émergence et la structuration des pôles, sous réserve de projets crédibles. Les alliances ont également demandé que le GIA propose un projet en réponse à l'appel à projets des investissements d'avenir sur les infrastructures en biologie-santé<sup>27</sup>. Enfin elles ont suggéré que le GIA s'appuie sur le réseau Antiopes, animé par l'Ineris en partenariat avec les organismes et universités concernées ; cependant la DRGI a indiqué qu'elle s'opposait à cette proposition.

Le GIA a effectivement proposé fin 2011 un **projet d'infrastructure en biologie-santé** sous la forme d'un réseau de plateformes expérimentales essentiellement liées à la toxicologie et l'écotoxicologie. Il s'agissait notamment de développer des infrastructures dédiées aux outils omiques, de partager les efforts de modélisation, de développer des plateformes expérimentales à différentes échelles (de *in vitro* aux écosystèmes reconstitués). Des correspondants régionaux ont été nommés afin notamment de recenser les outils existants pour les mettre en réseau. Le projet n'a pas été retenu par le jury international qui l'a évalué début 2012. Si l'intérêt d'un tel réseau a été jugé important il a été souligné la faiblesse du projet en termes de questions de recherche spécifiques à résoudre, l'absence de stratégie internationale de valorisation des recherches, un manque de clarté du mécanisme de distribution des fonds et une gouvernance trop faible. Enfin, le jury aurait souhaité la mise en place de partenariats public-privé, élément important de l'appel à projet auquel le groupe avait décidé de ne pas souscrire du fait des risques de conflit d'intérêt bien présents dans notre domaine.

Ces remarques du jury sont cohérentes avec le projet présenté qui n'était que partiellement en phase avec le cahier des charges de l'appel à projets, notamment du fait qu'il avait vocation à fédérer et non pas à répondre à une série limitée de questions de recherche. Cela confirme également le point de vue du GIA qu'on ne construit pas des capacités de recherche par la compétition avec des disciplines déjà matures, même en s'appuyant sur l'existant. Toutefois, le travail de recensement, complémentaire et cohérent avec celui du groupe de travail SNRI, et le dialogue interdisciplinaire au sein du groupe constituent un acquis indéniable. Ces efforts sont toujours en cours et visent entre autres à établir une vision globale et critique des différentes plateformes du domaine à l'échelle nationale. D'autres actions plus ponctuelles du groupe ont eu lieu comme l'appui à l'ANR pour la rédaction de l'appel d'offres CESA qui a été *in fine* avancé en 2012 mais avec un financement en 2013.

Aujourd'hui le GT9 de l'Allenvi, l'Itmo santé publique de l'Aviesan, le GIA et le réseau Antiopes constituent un ensemble cohérent et coordonné capable de produire des éléments de stratégie scientifique, de soutenir l'action de l'ANR, d'éclairer les pouvoirs publics sur les enjeux de la toxicologie et de l'écotoxicologie et surtout de produire des résultats scientifiques (Cf colloques du réseau Antiopes). Il reste que cet effort de coordination et de dialogue qui a mobilisé la communauté scientifique ne s'est pas traduit par la mobilisation des moyens nécessaires à son développement. Ainsi, les industriels ne disposent toujours pas du guichet unique qu'ils souhaitent, aucune action internationale de fond n'est lancée, la formation des experts pour la mise en œuvre des règlements REACH et Pesticides reste diffuse et les quelques actions de recherche du réseau Antiopes n'ont pas de perspectives de prolongation faute de financement. Cette situation est réversible, les concertations en cours sur la recherche d'une part, l'environnement d'autre part pourraient permettre de relancer ces actions.

Eric Vindimian  
Allenvi GT9

Robert Barouki  
Aviesan, Itmo santé publique

---

27 A l'époque il était question de les ouvrir à l'environnement ce qui ne fut, *in fine*, pas le cas

## Groupe Interalliances

Dominique Darmendrail <d.darmendrail@brgm.fr>,  
Eric QUEMENEUR <eric.quemeneur@cea.fr>,  
Eric Vindimian <eric.vindimian@cemagref.fr>,  
Jeanne Garric <jeanne.garric@cemagref.fr>,  
Hélène Budzinski <h.budzinski@epoc.u-bordeaux1.fr>,  
Magalie Baudrimont <m.baudrimont@epoc.u-bordeaux1.fr>,  
joel knoery <joel.knoery@ifremer.fr>,  
Marie-Helene TUSSEAU-VUILLEMIN <marie-helene.tusseau@ifremer.fr>,  
Eric THYBAUD <Eric.THYBAUD@ineris.fr>,  
Frederic Bois <Frederic.BOIS@ineris.fr>,  
Pierre Toulhoat <Pierre.TOULHOAT@ineris.fr>,  
Bernard JEGOU <bernard.jegou@inserm.fr>,  
Jacqueline GARNIER-LAPLACE <jacqueline.garnier-laplace@irsn.fr>,  
Pierre Garrigues <p.garrigues@ism.u-bordeaux1.fr>,  
Robert Barouki <robert.barouki@parisdescartes.fr>,  
Thierry Caquet <Thierry.Caquet@rennes.inra.fr>,  
Bernard Salles <bernard.salles@toulouse.inra.fr>,  
Marc Pallardy <marc.pallardy@u-psud.fr>,  
Dominique Parent-Massin <parentm@univ-brest.fr>,  
Carole Cossu-Leguille <cossu@univ-metz.fr>,  
Claude Casellas <casellas@univ-montp2.fr>,  
Francelyne Marano <marano@univ-paris-diderot.fr>,  
Sylvaine Cordier <sylvaine.cordier@univ-rennes1.fr>,  
Remy Slama <remy.slama@ujf-grenoble.fr>,  
Olivier Borraz <olivier.borraz@sciences-po.fr>,  
Daniel Benamouzig <daniel.benamouzig@sciences-po.fr>,  
Françoise Thibault <francoise.thibault4@orange.fr>,  
Emmanuel Lemazurier <emmanuel.lemazurier@ineris.fr>,  
Philippe HUBERT-DRC <Philippe.Hubert@ineris.fr>,  
William Dab <william.dab@cnam.fr>,  
isabelle momas <Isabelle.Momas@univ-paris5.fr>,  
Pascal Guénel <pascal.guenel@inserm.fr>,  
Charles Persoz <charles.persoz@inserm.fr>,

## Invités pour ce travail

Le GIA a organisé une réunion de concertation pour initier ce travail qui ensuite fait l'objet d'une élaboration collective par ses membres. Lors de cette réunion du 25 février, les personnes suivantes avaient été invitées, elles ont également été informées de l'avancement du projet.

### ANSES

Gérard LASFARGUES <Gerard.LASFARGUES@anses.fr> ,

Louis LAURENT <louis.laurent@anses.fr> ,

### INVS

SALINES Georges <g.salines@invs.sante.fr> ,

### ANR

COURTET Catherine <Catherine.COURTET@agencerecherche.fr> ,

HEARD Jean-Michel <Jean-Michel.HEARD@agencerecherche.fr> ,

HERAL Maurice <Maurice.HERAL@agencerecherche.fr> ,

### INCA

Agnes Buzyn <agnes.buzyn@nck.aphp.fr> , abuzyn@institutcancer.fr ,

Fabien Calvo <fabien.calvo@inserm.fr>

### Ministères

Didier Hoffschir <didier.hoffschir@recherche.gouv.fr> ,

Sylvain Mahe <sylvain.mahe@recherche.gouv.fr> ,

Laure Sabatier <laure.sabatier@recherche.gouv.fr> ,

Anna Rocca <anna.rocca@recherche.gouv.fr> ,

Francoise Souyri <francoise.souyri@recherche.gouv.fr>

Marie-Christine Favrot <[marie-christine.Favrot@sante.gouv.fr](mailto:marie-christine.Favrot@sante.gouv.fr)> ,

Elisabeth Verges <elisabeth.verges@recherche.gouv.fr> ,

Patricia Blanc <patricia.blanc@developpement-durable.gouv.fr> ,

Fabrice Candia (Adjoint) - DGPR/SPNQE/BPED <fabrice.candia@developpement-durable.gouv.fr> ,

Aurélie Vieillefosse (Chef de bureau) - DGPR/SPNQE/BPED <Aurelie.VIEILLEFOSSE@developpement-durable.gouv.fr>

Lionel Moulin (Chef de la mission) - CGDD/DRI/SR1 <Lionel.Moulin@developpement-durable.gouv.fr>

## Annexe 6 : Point d'étape sur le programme Chlordécone

### **Rédacteurs : Groupe de coordination du GOSS :**

- **Pour le groupe Aviesan** : Gérard Bréart, Robert Barouki, Dominique Vuillaume - - Inserm
- **Pour le groupe AllEnvi** : Eric Malézieux - Cirad, Pierre Benoit - Inra

Les recherches conduites dans le cadre du Plan I ont produit dans un laps de temps court d'importants résultats mettant en évidence la forte réactivité des équipes de recherche locales dans les domaines de la santé et de l'environnement. De nombreux résultats ont permis d'appuyer la mise en œuvre de décisions publiques décisives, et ce avec une réactivité à souligner. La coordination entre les différentes institutions de recherche reste néanmoins largement insuffisante pour assurer une priorisation et une hiérarchisation des recherches à conduire et surtout pour assurer une harmonisation des moyens à déployer. Les nouvelles thématiques qui émergent ou la continuation des recherches entreprises nécessitent aujourd'hui de coordonner les efforts de plusieurs organismes pour offrir des recherches d'excellence sur des thèmes qui mobilisent plusieurs disciplines. Il faut souligner que de nombreux projets portent sur des recherches de long terme et ne porteront leurs fruits que si un financement durable leur est assuré. L'implication des Alliances pour une meilleure coordination de ces efforts apparaît nécessaire.

Les recommandations du GOSS pour le plan II portent en priorité sur les points suivants :

### **En termes de priorités de recherche, 5 axes ont été identifiés :**

- **Mieux connaître et mieux comprendre l'état de la pollution et la diffusion de la molécule dans l'écosystème** dans le continuum sol-eau-mer prenant en compte les aspects physiques et biologiques (réseaux trophiques).
- **Développer des recherches en faveur de la remédiation des pollutions extensives des sols**, notamment via la biodégradation et la capture par les plantes, en prenant soin de caractériser les molécules dérivées éventuelles et leur toxicité.
- **Concevoir des systèmes de culture et d'élevage** assurant remédiation et production d'aliments sains. Les systèmes s'appuieront sur les référentiels établis pour gérer le risque de transfert sol plante ou de bioaccumulation dans les animaux et permettront de proposer une aide à la décision (assolement pertinent, orientation vers des cultures non sensibles) prenant en compte les contraintes et spécificités des exploitations agricoles. **Evaluer les pistes de diversification et de reconversion**, en mettant en priorité les exigences alimentaires et environnementales.
- **Poursuivre et renforcer la recherche épidémiologique et le suivi des états de**

**santé et des expositions.** A ce stade les priorités sont les études sur les effets du chlordecone sur le cancer (prostate, sein), les malformations congénitales, le développement neurocognitif et les maladies neuro-dégénératives ainsi que les maladies métaboliques. Au cours des mêmes études, les contaminations par d'autres pesticides et substances devraient être recherchées.

- **Développer et hiérarchiser les recherches amont en toxicologie.** Hiérarchiser les travaux sur les mécanismes d'action en privilégiant dans un premier temps l'étude du mode d'action du CLD sur la prostate et le sein, les effets neurologiques, les effets cocktail (avec d'autres pesticides notamment), les interactions avec d'autres agents toxiques ou pathologiques (alcool et virus notamment), l'étude des métabolites du CLD et de leur toxicité éventuelle.
- **Développer les recherches dans le domaine des Sciences Humaines et Sociales** pour la gestion des territoires pollués, l'évolution des filières de production, les comportements alimentaires et l'appui aux décisions publiques dans les domaines de la santé et de l'environnement. Cet axe, non pourvu dans le plan I et non prévu pour l'instant dans le plan II, doit être transversal aux deux champs environnement et santé. Il devra aborder la problématique de la reconversion des activités agricoles et de ses différents niveaux d'enjeux (enjeux environnementaux, dimensions proprement agronomiques, enjeux de marché et de débouchés pour les producteurs, capacités sociales et ressources culturelles mobilisables pour des reconversions d'activité, perception des risques par les producteurs mais aussi par les consommateurs, changements possibles d'habitudes et de comportements alimentaires, etc.).

**En termes de renforcement organisationnel et institutionnel 2 axes ont été définis :**

- **Améliorer la cohérence globale du Plan, favoriser et permettre la coordination et la programmation locale des recherches :**
  - Etablir un comité de suivi et d'évaluation du plan recherche PNAC II (GOSS/ALLENVI/AVIESAN). A ce jour (Aout 2012, la constitution de ce comité reste à définir.
  - Créer un SOERE Martinique / Guadeloupe sur la gestion des écosystèmes pollués constitué par un réseau concerté de bassins versants pour l'appui à la connaissance, à l'expérimentation de dispositifs et à la démonstration : responsabilité ALLENVI.
  - Structurer une équipe de recherche en santé-environnement adossée aux centres et réseaux métropolitains, notamment l'IRSET à Rennes (AVIESAN). Cette structuration est en bonne voie, il s'agit de la renforcer (personnel et moyens) et de la pérenniser.
  - Renforcer la surveillance épidémiologique aux Antilles (pérenniser et développer les registres de cancers et de malformations congénitales et poursuivre la mise en place du CTV). Envisager spécifiquement pour les Antilles un dépistage systématique du cancer de la prostate (AVIESAN). Reconstituer une cohorte de travailleurs ayant été exposés à la chlordécone en Martinique et en Guadeloupe (collaborations entre des structures nationales et des acteurs locaux (AVIESAN).
  - Encourager des recherches associant des acteurs locaux et des structures de recherche nationales, notamment dans des domaines pointus (analytique, mécanismes toxiques, etc.)
- **Renforcer le volet analytique et la diffusion de l'information**
  - Améliorer la diffusion d'information sur l'état de la contamination des sols entre organisme détenteur/gestionnaire des BDD et des autres équipes de recherches.
  - Elaborer un projet de dispositif de surveillance de la contamination par la chlordécone pour l'ensemble des milieux aquatiques et notamment le milieu marin en s'appuyant sur les réseaux de mesure existants et sur de nouvelles techniques d'analyses (ALLENVI)
  - Assurer la fiabilité des analyses avec l'appui des laboratoires de référence et notamment d'AQUAREF, le laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques (ALLENVI).

## Annexe 7 : Devenir du programme CESA de l'ANR

### **Avis du comité d'évaluation réuni du 3 au 5 Décembre 2012.**

A la suite de l'évaluation et du classement des demandes de financement 2012-2013, le comité s'est accordé une période de discussion et de réflexion sur l'avenir du programme CESA. Il a abouti à quelques recommandations consensuelles.

### ***Faut-il poursuivre un programme de type CESA ?***

La réponse unanime est positive. A côté du programme blanc qui soutient principalement la recherche fondamentale et de programmes soutenant une recherche à valorisation économique, il est nécessaire de soutenir aussi des programmes dans le domaine environnement santé visant à étudier et prévenir la toxicité d'origine anthropogénique. Ces recherches correspondent à une attente forte de la société. Ils sont complémentaires des autres programmes. Dans ce cadre, il est utile de rassembler des expertises dans l'étude des écosystèmes et de la santé humaine. Un programme de type CESA va de la recherche fondamentale à la recherche appliquée et réunit ces compétences complémentaires.

Une répartition des différentes disciplines dans d'autres programmes serait délétère et conduirait à la disparition progressive de ces thématiques. Les collègues étrangers nous ont fait part de ce type d'éparpillement (notamment au Canada) avec des conséquences néfastes pour le domaine.

### ***Faut-il modifier le périmètre du programme CESA ?***

Il serait utile d'élargir le périmètre du programme CESA pour inclure des compétences nouvelles et complémentaires. Il est apparu aux membres du comité nécessaire de renforcer l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales (comme le faisait le programme SEST) sans perdre les acquis du programme CESA. Sur le plan des écosystèmes, il semble utile de renforcer la dimension décontamination qui est mal représentée dans l'ensemble du programme ANR et qui trouverais ici pleinement sa justification.

### ***Positionnement d'un nouveau programme dans l'architecture de l'ANR.***

Ce nouveau programme serait à l'interface des domaines Santé, Environnement et SHS de l'ANR. En ce sens, il serait à l'image du partenariat inter-alliances en cours de constitution regroupant les expertises d'Aviesan, Allenvi et Athéna. Ce partenariat est une des recommandations de la conférence environnementale et fait suite aux travaux du Groupe inter-alliance de toxicologie et écotoxicologie dont le périmètre était plus réduit. Cette évolution parallèle aurait l'avantage de simplifier le paysage dans le domaine environnement et santé.

## Annexe 8 : Lettre de mission



*La Ministre*

483

Paris, le 18 JAN. 2013

*Cher* Monsieur le Président,

La Conférence environnementale pour la transition écologique est un rendez-vous annuel avec les représentants des collèges du Grenelle de l'environnement, collègues désormais élargis aux parlementaires. Cette manifestation est une avancée importante dans l'établissement du dialogue et de la confiance que le gouvernement entend construire avec l'ensemble des parties prenantes sur des interrogations majeures de notre société que sont l'adaptation au changement climatique, l'érosion de la biodiversité, la transition énergétique ou les risques sanitaires environnementaux. Sur chacun de ces sujets, les ministères seront tenus de respecter des engagements annuels directement inspirés des conclusions des groupes de travail.

Lors de la conférence environnementale du 14 et 15 septembre 2012, les avancées de la recherche ont été au cœur des débats. Lors de la table ronde « Prévenir les risques sanitaires environnementaux » dans laquelle je me suis personnellement impliquée, des attentes précises vis-à-vis de la communauté scientifique et des alliances ont été exprimées. Ces attentes sont transcrites dans la feuille de route pour la transition écologique issue de la conférence environnementale et ont été confirmées lors du séminaire gouvernemental tenu le 4 décembre dernier. Je confie donc à l'Alliance que vous présidez le soin de mettre en œuvre les actions attendues de la communauté scientifique.

Je demande plus spécifiquement aux trois alliances Aviesan, Allenvi et Athéna de proposer au printemps 2013, en liaison étroite avec les ministères concernés, un plan d'action conjoint, faisant le lien entre la prévention, l'épidémiologie et la recherche fondamentale dans le champ « santé-environnement », et impliquant les établissements d'enseignement supérieur, les organismes de recherche et les agences, notamment l'ANR, l'Anses, l'Inca et l'Ineris. Il s'agit de développer une recherche en toxicologie et éco-toxicologie préventive. La fin du deuxième plan national Santé environnement étant prévue en décembre 2013, je demande à ce que les propositions que vous me ferez, puissent s'intégrer dans le cadre d'un éventuel plan PNSE 3. Une attention particulière devra être portée sur le volet perturbateur endocrinien.

Par ailleurs, compte-tenu de la thématique je vous invite à poursuivre et à intensifier l'effort de diffusion de l'information auprès du public, afin que les apports de la recherche sur les enjeux environnementaux soient parties intégrantes des débats sociétaux.

.../...

**Courrier envoyé aux présidents des trois alliances :  
Allenvi, Athéna et Aviesan**

*21 rue Descartes - 75231 Paris cedex 05 Tél. : 01 55 55 90 90*

Je sais que je peux compter sur la mobilisation des acteurs concernés par ce travail, et je vous remercie de votre implication.

Je vous prie d'agr<sup>er</sup>, Monsieur le Président, l'expression de ma meilleure considération.

*Geneviève Fioraso*

Geneviève FIORASO

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'G. Fioraso', with a stylized flourish at the end.