



**Signature de la convention de recherche
avec l'Institut national
de l'environnement industriel et des risques**

et

**Pose de la première pierre
du bâtiment de recherche de l'IRSET**

Mardi 21 juin 2011

Service de presse – Medial

Tél : 01 53 83 81 46

Mail : stephaneidrac@medial-rp.com

SOMMAIRE

Signature de la convention de recherche avec l'INERIS p.3

Pose de la première pierre du bâtiment de recherche de l'IRSET p.24



Un partenariat au service de la santé de tous

Convention de recherche entre l'IRSET et l'INERIS

Mardi 21 juin 2011 à 10h30

Campus Santé de Villejean – Bât. 1 - Salle du Conseil
2 avenue du Pr. Léon Bernard – 30043 Rennes



COMMUNIQUE

Un partenariat au service de la santé de tous

L'institut de recherche sur la santé l'environnement et le travail (IRSET) et l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) signent, le mardi 21 juin 2011, une convention de recherche afin d'étendre leurs périmètres et leurs capacités de recherche sur les interactions entre les facteurs environnementaux et la santé humaine.

Les dernières décennies ont connu l'inquiétude croissante de l'opinion vis-à-vis de la détérioration de l'environnement et de ses conséquences sur la santé humaine.

Aux niveaux national et communautaire, les pouvoirs publics se sont emparés de cette préoccupation majeure et y répondent par des politiques sanitaires et sociales adaptées.

En France, ces dernières années, le plan national Santé-Environnement, le plan Santé-Travail et le Grenelle de l'environnement, qui préconisait, en 2007, un renforcement de la toxicologie et de l'écotoxicologie pour garantir un environnement respectueux de la santé, témoignent de cette prise de conscience.

Depuis 2007, à l'échelle de l'Europe, le règlement communautaire Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals, dit REACH, impose aux industriels de fournir les données permettant d'évaluer l'innocuité des produits chimiques qu'ils veulent mettre sur le marché. Dans ce cadre, le développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animale est préconisé.

Créés en 2009, l'IRSET et le pôle national en toxicologie-écotoxicologie de l'INERIS s'inscrivent dans ce contexte. Les deux instituts s'imposent comme les partenaires scientifiques essentiels des décideurs publics auxquels ils apportent l'information utile à leurs prises de décisions éclairées.

Créé par l'université de Rennes 1 et l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP) à l'initiative de l'Unité 625 de l'Inserm et de l'EA 4427 de l'université de Rennes 1, l'Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail (IRSET) est installé à Rennes et a pour mission d'améliorer la santé humaine grâce à l'étude des processus biologiques et des facteurs environnementaux qui les conditionnent.

Pour mener à bien cette mission, l'IRSET s'est engagé dans le développement de la recherche *in vitro* et *in silico*. L'institut travaille notamment sur la mise en culture de cellules et de tissus reproductifs masculins, hépatiques ou respiratoires. En parallèle de travaux effectués en laboratoire, l'IRSET mène des études épidémiologiques de grande ampleur, notamment sur le territoire breton et dans les Antilles françaises.

L'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), implanté en Picardie, est un établissement public à caractère industriel et commercial placé sous la

tutelle du ministère de l'Écologie. Il assume notamment une mission de conseil et d'expertise au service des pouvoirs publics. Son pôle national en toxicologie-écotoxicologie est le centre de référence sur les méthodes alternatives.

Les deux instituts ont ainsi récemment travaillé ensemble sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces polluants environnementaux, que l'on retrouve dans les émissions domestiques et industrielles liées à la combustion de charbon ou de pétrole par exemple, sont très répandus et exercent une toxicité importante sur la santé humaine, comme des effets cancérogènes ou inflammatoires.

Parmi les différents types cellulaires touchés par ces hydrocarbures, les cellules immunitaires constituent des cibles notables de ces polluants. L'analyse des gènes variant sous l'effet des hydrocarbures dans des modèles *in vitro* de cellules immunitaires exposées ont permis aux équipes de recherche de disposer de marqueurs potentiels d'exposition et/ou d'effets à ces polluants. Certains des gènes cibles identifiés par ces études ont été validés *in vivo* sur des modèles de rongeurs exposés à certains hydrocarbures. Puis, des études de modélisation ont permis de proposer certains des gènes cibles mis en évidence comme marqueurs d'exposition aux hydrocarbures et mettent en lumière la faisabilité d'utiliser les modèles *in vitro* en évaluation de risque.

En signant une convention de recherche, l'IRSET, qui regroupe déjà des chercheurs de l'université de Rennes 1 et de l'École des hautes études en santé publique, de l'Inserm, du CNRS, de l'Université des Antilles et de la Guyane, d'une part et l'INERIS, d'autre part, entendent renforcer leur coopération.

Ce rapprochement marque la volonté des chercheurs des deux instituts de valoriser des approches scientifiques complémentaires et, bien au-delà, de célébrer une philosophie commune plaçant la recherche au cœur du débat et de l'action publics.

SOMMAIRE

L'Institut de recherche pour la santé, l'environnement et le travail (IRSET)

Les membres de l'IRSET

L'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS)

Le pôle national en toxicologie-écotoxicologie de l'INERIS

L'Institut de recherche pour la santé, l'environnement et le travail (IRSET)

L'IRSET a pour mission d'améliorer la santé humaine grâce à l'étude des processus biologiques et des facteurs environnementaux qui les conditionnent. Par ses travaux, l'IRSET accompagne les pouvoirs publics et leur fournit l'information scientifique utile à une prise de décisions éclairées.

Une recherche au cœur de la société, au service de la santé

Au cours des dernières décennies, l'évolution de l'environnement de l'homme, qu'il soit naturel, domestique ou professionnel s'est accélérée. Ces changements et leurs conséquences possibles sur la santé suscitent interrogations et inquiétudes. Ils sont devenus une préoccupation majeure. Ce début de XXI^e siècle est ainsi marqué par une prise de conscience collective des risques sanitaires que font courir de nombreux facteurs présents dans l'environnement.

Au niveau national, les pouvoirs publics se sont emparés de la question comme en témoignent :

- l'adoption en 2004 d'un Plan national santé-environnement, reconduit en 2009,
- l'adoption du plan santé-travail 2010-2014, après le premier plan 2005-2009
- l'organisation du Grenelle de l'environnement en 2007,
- la définition en 2009 d'une stratégie nationale de recherche et d'innovation dont deux des trois axes prioritaires s'inscrivent en réponse à cette même problématique (la santé, le bien-être, l'alimentation et les biotechnologies ; l'urgence environnementale et les écotechnologies).

Au niveau européen, le règlement communautaire Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals, dit REACh, impose depuis 2007 aux industriels de fournir les données permettant d'évaluer l'innocuité des produits chimiques qu'ils veulent mettre sur le marché, impliquant une forte interface avec la recherche et l'expertise en amont.

C'est dans ce contexte de forte attente sociétale et politique que l'IRSET trouve son acte de naissance.

Créé en 2009 par l'université de Rennes 1 et l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP), l'IRSET est à ce jour le seul centre français de recherche interdisciplinaire dont le cœur d'activité porte sur la santé humaine et l'influence de la qualité des milieux de vie sur celle-ci.

Il a pour objectif une compréhension accrue des interactions entre les facteurs environnementaux chimiques, biologiques et physiques d'une part et la santé humaine d'autre part. Il s'agit là d'un champ très vaste. Le champ des travaux de recherche de l'institut s'étendent en effet de l'identification des dangers à la mesure des expositions. Il porte également sur la caractérisation des effets des facteurs environnementaux sur la santé humaine et animale, ainsi que sur l'évaluation du rôle de ces facteurs dans l'apparition ou l'aggravation de différentes pathologies.

Environnement et santé : une relation à décrypter

Les travaux de l'IRSET, dans ce domaine très vaste, s'articulent autour de trois principaux axes sur lesquels œuvrent ses 10 équipes de recherche et ses deux plates-formes technologiques :

- Environnement, signalisation, réponses au stress
- Environnement, endocrinologie, santé reproductive
- Environnement, technologie, recherche et développement

Comme en témoignent les récents travaux présentés ci-dessous, l'IRSET a pour vocation d'améliorer la compréhension de problèmes très concrets de santé publique. Il s'agit d'une recherche de haut niveau, mais d'une recherche appliquée, utile aux pouvoirs publics et aux différentes parties prenantes qu'elle entend éclairer :

1. Selon divers travaux, en certains endroits du monde, les hommes auraient perdu 1 à 2% de spermatozoïdes par an depuis 20 jusqu'à 50 ans. Dans ce contexte, l'environnement chimique est souvent incriminé et des agents entrant dans la composition des matières plastiques sont au premier rang des préoccupations. Une équipe de l'IRSET a contribué à établir les effets de perturbateurs endocriniens des phtalates chez le rat et a démontré que ceux-ci inhibent l'expression d'une enzyme importante impliquée dans la production de la testostérone. Les études de cette équipe portent maintenant sur les effets des phtalates chez l'homme afin de savoir s'ils pourraient être impliqués dans le déclin spermatique.
2. La cohorte de femmes enceintes PELAGIE en Bretagne a mis en évidence la présence de traces de nombreux pesticides dans leurs urines, dont l'atrazine très utilisée sur les cultures de maïs jusqu'en 2003. Pour la première fois dans une étude épidémiologique, la présence de l'atrazine dans les urines a été associée à une diminution du poids et du périmètre crânien de l'enfant à la naissance. Les risques pour la grossesse et pour le développement de l'enfant associés aux autres pesticides sont en cours d'investigation dans la cohorte PELAGIE.
3. L'IRSET étudie actuellement la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO, communément appelée « bronchite chronique ») non tabagique chez les agriculteurs, qui sera caractérisée sur le plan clinique, biologique et fonctionnel chez des producteurs laitiers bretons. Les mécanismes moléculaires contribuant à cette

pathologie seront en parallèle analysés dans des modèles cellulaires exposés in vitro à des poussières récoltées dans les exploitations agricoles. La BPCO est une maladie respiratoire lentement progressive, très fréquente et en progression constante dans les pays développés. Environ 5 % de la population française en est atteinte, soit environ 3 millions de personnes. Il est donc essentiel d'étudier l'impact de l'environnement sur son développement.

Recherche, formation, valorisation : une approche intégrée

Actif sur des thématiques de recherche placées au cœur des préoccupations citoyennes, l'IRSET innove profondément en articulant des approches trop souvent dissociées et en créant, dans une approche interdisciplinaire, un continuum inédit qui va de la recherche fondamentale à la valorisation économique et sociale de ses travaux :

- **la recherche fondamentale** sur les fonctions directement affectées par l'environnement, telles que les fonctions reproductive, pulmonaire, hématopoïétique et hépatique,
- **la recherche clinique** sur des pathologies liées à l'environnement telles que les cancers, les maladies pulmonaires, les affections ou anomalies de la reproduction et du développement embryonnaire et fœtal, les maladies infectieuses,
- **la toxicologie,**
- **l'épidémiologie,**
- **la recherche méthodologique**, par exemple dans le domaine de la prévention du risque,
- **la formation** en biologie-santé, en toxicologie et en santé publique,
- **les plates-formes** génomique/post-génomique, technologie Membratox, infectiologie, statistique...,
- **l'animation scientifique** aux fins de rencontres et de débats avec le public,
- **l'expertise** placée au service de l'intérêt général,
- **la valorisation économique** via les contrats industriels, le dépôt de brevets, l'exploitation de technologies innovantes et la création de sociétés incubées au sein du futur bâtiment IRSET.

Des moyens à la hauteur des défis à relever

Pour être à la hauteur de ses ambitions sociales et scientifiques, l'IRSET s'appuie sur des moyens et des compétences adaptés :

- **Une équipe pluridisciplinaire** : l'IRSET, ce sont 115 chercheurs et enseignants-chercheurs de l'Inserm, de l'EHESP, de l'université de Rennes 1, du CNRS, et de l'université de Pointe-à-Pitre. Ils sont médecins physiologistes, biologistes, génomistes, toxicologues, évaluateurs de risques ou chimistes analytiques.
- **Un périmètre de recherche étendu** : l'IRSET, ce sont aussi deux territoires, la Bretagne et les Antilles françaises, caractérisées par des littoraux importants et une activité agricole intensive.

- **Des locaux à la pointe de la technologie** : jusqu'ici installés sur trois sites rennais (les campus de l'université de Rennes 1 à Beaulieu et Villejean et ainsi qu'à l'EHESP), les chercheurs de l'IRSET bénéficieront à l'horizon 2015 d'un bâtiment et d'équipements spécialement étudiés pour remplir leurs missions.

L'IRSET en chiffres :

- 3 partenaires à l'excellence scientifique reconnue (université de Rennes 1, EHESP, Inserm)
- 215 agents dont 115 chercheurs et 100 agents techniques et administratifs qui permettent le fonctionnement des laboratoires et équipes de recherche
- 10 équipes de recherches et 2 plates-formes
- 30 doctorants diplômés et 13 habilitations à diriger des recherches obtenues au cours des 4 dernières années
- 36 doctorants actuellement en contrat de recherche.



Université de Rennes 1

Établissement public d'enseignement supérieur, l'université de Rennes 1 se caractérise par un champ d'intervention transdisciplinaire à dominante scientifique. Elle couvre en effet les domaines :

- santé
- droit, économie, gestion, philosophie
- physique, chimie, mécanique
- biologie, environnement
- mathématiques, informatique, électronique

Rennes 1 accueille 24 000 étudiants par an (dont 11 000 inscrits au niveau master et 1 100 en doctorat) et compte 3 300 personnes au service de l'enseignement supérieur et de la recherche.

Choisie chaque année par près de 3 000 étudiants étrangers, l'université se projette à l'international au travers de 150 accords de coopération et de 6 laboratoires internationaux associés.

La qualité des formations de l'université de Rennes 1 s'appuie sur une recherche de haut niveau, conduite par 39 unités regroupant 1 900 enseignants-chercheurs et chercheurs, associés à 81% aux organismes nationaux (CNRS, Inserm, INRIA, INRA). L'université mène une politique forte de valorisation de la recherche avec plus de 39 brevets ou logiciels licenciés et la participation à 80 contrats industriels de recherche.

Contribution de Rennes 1 au projet IRSET

En s'engageant dans le projet IRSET dès 2009, l'université de Rennes 1 a souhaité contribuer de manière significative à l'effort de structuration de la recherche, de la formation et de la valorisation en santé et environnement sur le site rennais. L'intégration progressive dans la nouvelle structure d'équipes préalablement distinctes rend compte de la transversalité des travaux menés. Elle contribue à l'efficacité ainsi qu'à la lisibilité de l'IRSET et à la création d'un pôle leader sur la thématique santé et environnement au plan national.

Le personnel de l'IRSET représente 215 personnes dont 31 enseignants-chercheurs rattachés à l'université de Rennes 1 (UFR Sciences de la vie et de l'environnement,

Pharmacie et Médecine), 21 chercheurs Inserm et CNRS, une quarantaine d'ingénieurs, techniciens et personnels administratifs, ainsi que des doctorants et post-doctorants.

Les équipes en cours d'intégration à l'IRSET et comprenant des enseignants-chercheurs ainsi que des personnels rattachés à Rennes 1 sont les suivantes :

1. *EA 4427 Signalisation et réponses aux agents infectieux et chimiques (SeRAIC)*

Cette équipe associée (EA) est un laboratoire de l'université de Rennes 1 constitué d'enseignants-chercheurs membres des facultés de pharmacie, de médecine et de l'UFR Sciences de la vie et de l'environnement. Il comprend des chercheurs du CNRS et de l'Inserm. Le laboratoire est placé sous la direction de Dominique Lagadic-Gossman. Les objectifs de cette unité sont de mieux comprendre la signalisation précoce et les réponses cellulaires suite à l'exposition de tissus cibles (par exemple le poumon, le côlon, le foie, le sang) à des agents infectieux et/ou chimiques afin de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs d'exposition et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

2. *Unité mixte UR1/Inserm 625 Groupe d'étude de la reproduction chez l'homme et les mammifères*

Cette unité explore les questions liées à l'implication de l'environnement dans la détérioration **séculaire** de plusieurs paramètres de la reproduction humaine, à l'augmentation de l'incidence des cancers testiculaires et hormonaux-dépendants et à l'influence exercée par l'environnement sur ces phénomènes. Elle est dirigée par Bernard Jégou et comporte une antenne dans les Antilles françaises.

3. *UMR CNRS/UR1 6026 Interactions cellulaires et moléculaires*

Participent à l'IRSET les équipes « Homéostasie intracellulaire des protéines », « Neurogénèse, aromatisation, œstradiol », « récepteurs de l'œstradiol et destinée cellulaire », respectivement dirigées par Denis Michel, Olivier Kah et Gilles Flouriot.

Ces équipes s'intéressent aux réponses géniques et cellulaires à différents stress environnementaux, dont les perturbateurs endocriniens et les champs électromagnétiques.



EHESP

L'École des hautes études en santé publique (EHESP), établissement public de l'État à caractère scientifique, culturel et professionnel, forme les cadres supérieurs de la santé et du secteur social, au niveau national et international. L'EHESP exerce une double mission de formation et de recherche en santé publique et action sociale. Son ambition est de nourrir un dialogue fructueux entre deux cultures complémentaires : la santé publique et le management.

L'école emploie 400 agents, dont 80 personnels d'enseignement et de recherche auxquels s'ajoutent 1.800 conférenciers, pour former 1 300 élèves, sans compter la formation continue (5 000 stagiaires et 250 sessions annuelles) et la préparation aux concours (600 inscrits).

Contribution de l'EHESP au projet IRSET

Deux composantes de l'EHESP sont directement impliquées dans l'IRSET :

1. *Le département santé, environnement et travail*, un des 6 départements de l'EHESP, est composé de 16 personnels (10 enseignants et chercheurs) et 6 doctorants. Dirigé par Denis Zmirou-Navier, il a pour missions :
 - d'assurer une formation de haut niveau répondant aux besoins des cadres et opérateurs du système de sécurité sanitaire environnementale aux plans national et international ;
 - de développer une recherche compétitive sur les dangers et les risques liés aux milieux de vie et du travail et sur leur prévention, en intégrant les différents champs disciplinaires pertinents ; cette recherche se déroule essentiellement dans le cadre de l'IRSET ;
 - de concourir, par l'expertise, à l'éclairage des politiques publiques sur les risques liés à l'environnement général et au travail.

2. *Le laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé (LERES)* est la plate-forme technologique d'analyse chimique et microbiologique de l'EHESP et de l'IRSET. Dirigé par Olivier Thomas, il comprend près de 60 professionnels (chercheurs, docteurs, ingénieurs, techniciens, personnel de soutien et doctorants) qui assurent les missions principales d'analyse et de recherche. Il dispose d'équipements analytiques de pointe et met en œuvre des procédures qui garantissent une qualité des résultats de mesures (le laboratoire est accrédité COFRAC depuis 2000 et agréé par les ministères en charge de la santé et de l'environnement). Ses domaines de recherche sont l'eau potable (de la ressource au robinet) et l'air intérieur (incluant les poussières et particules).



Inserm

La recherche en sciences de la vie et de la santé

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche et du ministère de la Santé.

Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares, à travers leurs travaux de recherches biologiques, médicales et en santé des populations. L'Inserm se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient.

L'Inserm soutient plus de 300 laboratoires répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe près de 13 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires...

L'Inserm est membre fondateur de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé qui organise la coordination de la recherche au sein de dix Instituts thématiques multi-organismes. L'institut « Santé publique », dirigé par le Pr Jean-Paul Moatti, est particulièrement concerné par le projet IRSET.

Contribution de l'Inserm au projet IRSET

L'Inserm est présent dans l'organisation d'IRSET par le biais de deux composantes :

1. Le « Groupe d'Etude sur la Reproduction chez l'Homme et le Mammifère » (Unité labellisée Inserm et mixte avec l'Université Rennes1, U625-GERHM), dirigé par Bernard Jégou, directeur de recherche à l'Inserm.

Cette unité est composée de 52 personnes (dont 10 chercheurs, 19 ITA, 5 doctorants et post-doctorants et 6 vacataires Inserm).

Les équipes du GERHM étudient notamment les interactions agents infectieux-reproduction masculine et diverses relations entre l'environnement (agents physiques & chimiques) et la reproduction (grossesse, développement fœtal et de l'enfant).

Les approches méthodologiques utilisées sont les techniques/technologies de la morphologique, de la biologie cellulaire et moléculaire, de la génomique, de la bioinformatique et de l'épidémiologie.

2. *L'équipe universitaire « Signalisation et Réponses aux Agents Infectieux et Chimiques »* (SeRAIC), dirigée par Dominique Lagadic-Gossman.

Elle est composée de 64 personnes (dont 6 chercheurs et 6 ITA Inserm)

Son objectif consiste à mieux comprendre et préciser la relation entre les facteurs environnementaux et l'apparition ou l'aggravation de pathologies (en particulier cancers et maladies infectieuses).

L'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS)

20 ans d'existence et 60 ans d'expérience : un expert héritier d'un savoir-faire issu des secteurs des mines, de l'énergie et de la chimie.

L'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques a pour mission de contribuer à la prévention des risques que les activités économiques font peser sur la santé, la sécurité des personnes et des biens, et sur l'environnement. Il mène des programmes de recherche visant à mieux comprendre les phénomènes susceptibles de conduire aux situations de risques ou d'atteintes à l'environnement et à la santé, et à développer sa capacité d'expertise en matière de prévention. Ses compétences scientifiques et techniques sont mises à la disposition des pouvoirs publics, des entreprises et des collectivités locales afin de les aider à prendre les décisions les plus appropriées à une amélioration de la sécurité environnementale.

L'INERIS, établissement public à caractère industriel et commercial placé sous la tutelle du ministère chargé de l'Ecologie, a été créé en 1990. Il est né d'une restructuration du Centre de Recherche des Charbonnages de France (CERCHAR) et de l'Institut de Recherche Chimique Appliquée (IRCHA), et bénéficie d'un héritage de plus de 60 ans de recherche et d'expertise reconnues.

- Un effectif total de 587 personnes dont 341 ingénieurs et chercheurs.
- 40 spécialistes des géosciences basés à Nancy dans le cadre d'activités de recherche et d'expertise sur les risques liés à l'Après-Mine.
- Un siège dans l'Oise, à Verneuil-en-Halatte : 50 hectares, dont 25 utilisés pour des plates-formes d'essais, 25 000 m² de laboratoires.

Domaines de compétence :	Activité (quelques chiffres) :
<ul style="list-style-type: none">- Risques accidentels : sites Seveso, TMD, GHS, malveillance, dispositifs technologiques de sécurité.- Risques chroniques : pollution de l'eau et de l'air, sols pollués, substances et produits chimiques, CEM, REACH, environnement-santé.- Sols et sous-sols : cavités, après-mine, émanations de gaz, filière CCS.- Certification, formation, outils d'aide à la gestion des risques.	<ul style="list-style-type: none">- Recettes : 70 M€ en 2010- Recherche amont et partenariale : 21 %- Appui aux pouvoirs publics : 61 %- Expertise réglementaire : 18 %- Expertise conseil - 3 M€ de CA à l'export en particulier en Europe et en Afrique méditerranéenne.

Une déontologie et une gouvernance reconnues de longue date

- Des règles de déontologie encadrent l'indépendance des avis de l'INERIS. Un comité indépendant suit l'application de ces règles et rend compte chaque année depuis 2001 directement au Conseil d'Administration.
- Un conseil scientifique et des commissions scientifiques évaluent les projets de recherche ainsi que les équipes depuis 1997. Un comité d'éthique suit les pratiques de recours et d'essais en animalerie.

- L'INERIS est certifié ISO 9001 : 2000 depuis 2001 ; plusieurs laboratoires disposent d'agrément COFRAC ou BPL.

Acteur de l'Europe de la recherche, l'INERIS s'intègre à l'Europe de l'expertise

- L'INERIS assure le secrétariat de la plate-forme European Technology Platform on Industrial Safety qui rassemble plus de 150 partenaires publics ou privés. Son succès a conduit la DG Recherche à confier à ETPIS des thématiques telles que les nanotechnologies.
- L'Institut est engagé dans plusieurs partenariats pérennes issus de projets européens : le GEIE EU-Vri avec la fondation allemande Steinbeis (plus de 100 M€ en 2006 en recherche partenariale), L-Surf Services (partenaires suédois, allemands et suisses)...

Une démarche de développement durable

Conformément au Contrat d'objectifs le liant avec son autorité de tutelle, l'INERIS a engagé une démarche de développement durable qui repose sur une recherche d'économies et de pratiques éthiques : un accord d'entreprise en faveur du travail des handicapés a ainsi été signé en septembre 2007 et un audit énergétique a été réalisé afin de veiller à une utilisation optimale des énergies.

Le rôle du pôle national en toxicologie-écotoxicologie, centre de référence sur les méthodes alternatives.

Quelle stratégie de développement des méthodes alternatives ?

Les méthodes alternatives en expérimentation animale doivent répondre à un certain nombre d'enjeux qui impliquent d'organiser les stratégies de développement en tenant compte des paramètres suivants :

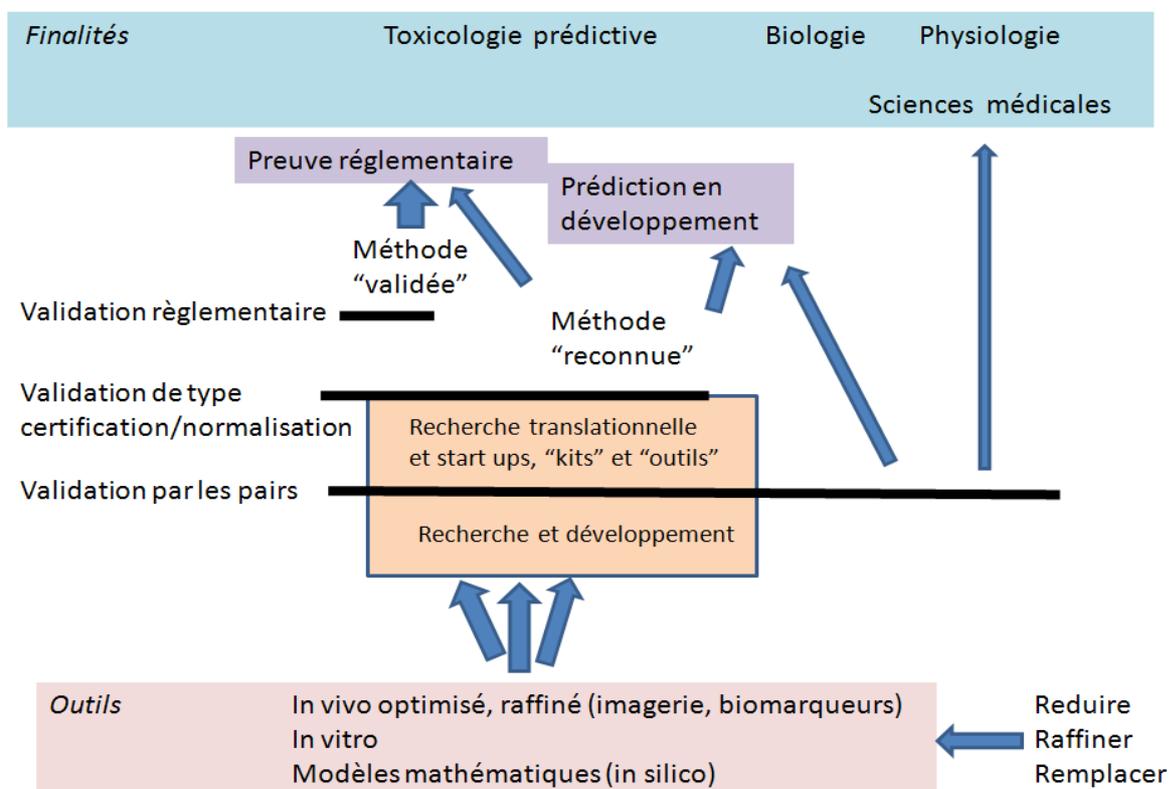
- Le développement de méthodes doit viser l'ensemble des usages pour une utilisation en biologie fondamentale, en R&D biomédicale, en production et contrôle qualité, en toxicologie et écotoxicologie prédictive et en enseignement. Ces méthodes relèvent des approches *in vitro* traditionnelles et améliorées par des techniques d'analyse à haut flux, des organes artificiels (co-cultures de cellules, modèles de barrières), organes bio artificiels (cultures de systèmes cellulaires différents des systèmes artificiels), mais aussi outils informatiques PBPK, QSARs et enfin techniques non douloureuses pour les études sur animaux avec le recours à l'imagerie non invasive et aux biomarqueurs non destructifs.
- Le recours à ces méthodes, en combinaison les unes avec les autres et en lien avec la volonté de la recherche de mieux connaître les mécanismes d'action des substances, doit permettre de faire faire un saut à la toxicologie en termes de pouvoir prédictif. La mise en réseau d'équipements performants mais de nature très diverse est ainsi une clé du succès.
- Les développements prennent place aux différentes étapes du processus de recherche scientifique, des aspects plus fondamentaux jusqu'au développement technologique, puis à la mise sur le marché avec une logique de niveau de qualité et de fiabilisation adaptée. La consolidation des validations doit partir de l'examen par les pairs et la publication, aller jusqu'à la normalisation et à la certification volontaire, et aboutir éventuellement à une certification réglementaire ou une validation par une instance réglementaire. La place relativement faible de l'utilisation en fin de processus réglementaire conduit à privilégier les logiques de certification.
- Les partenaires impliqués dans le développement vont être les acteurs de la recherche amont, de la recherche appliquée et du développement technologique. Ceux-ci peuvent ainsi appartenir au monde académique, à celui de l'entreprise traditionnelle et à celui des start-up. L'organisation des partenariats recherche amont/application avale et acteurs publics/privés est un enjeu majeur. Les « usagers » de ces méthodes relèvent de l'ensemble des secteurs concernés : ils ont des besoins décalés suivant leur position et suivant les étapes du développement de substances. Les logiques de développement et de partenariat doivent s'adapter à des besoins industriels qui sont variables selon les secteurs, et variables selon les stades d'un produit.

La nécessité d'un centre de référence sur les méthodes alternatives

La réflexion conduite par le GIS « méthodes alternatives » a défini plusieurs pistes. A côté de la structuration de la validation réglementaire qui concerne plutôt les agences gouvernementales, une recommandation porte sur la mise en place d'un centre de référence sur les méthodes alternatives.

L'INERIS, ses partenaires d'ANTIOPEs, ses partenaires du pôle national applicatif en toxicologie-écotoxicologie contribuent à l'extension et à la montée en crédibilité des méthodes, en développant et qualifiant de nouveaux outils prédictifs. Les approches relèvent de l'amélioration du *in vivo*, du *in vitro* et du *in silico*. Les développements portent sur les méthodes qui répondent aux impératifs des « 3R » (Réduction, Remplacement, Raffinement). Leur finalité est d'améliorer la capacité de prédiction des essais et de la modélisation en toxicologie, ainsi que l'investigation en biologie fondamentale et appliquée.

Ainsi les nouveaux outils développés grâce au centre ne visent pas uniquement à se substituer aux essais réglementaires en cours (ce qui serait une démarche de validation réglementaire). En effet, une approche de substitution pure aux systèmes d'essais réglementaires utilisés aujourd'hui fige la capacité de prédiction à celle de l'époque où ont été définis les protocoles d'essais sur animaux que l'on cherche à remplacer « pièce à pièce ». Or, il faut dépasser les limites actuelles des capacités de prédiction des dommages potentiels des substances. De même, ces nouveaux outils fournissent aux industriels les moyens de réaliser un criblage lors du développement de produits.



Le centre doit aussi assurer que les industriels et les autres parties prenantes éventuelles puissent avoir confiance dans les outils utilisés, et que des développeurs qui fournissent des

logiciels ou des kits d'essai puissent voir reconnue leur qualité. C'est là, entre la validation par les pairs dans une logique de recherche, et la validation exigée dans certaines réglementations, que se situe le travail du centre, proche de la normalisation et de la certification volontaire¹. Comme pour le développement, le travail pour ce type de validation peut être assuré en partenariat avec l'industrie : étude de la reproductibilité des résultats de méthodes, confrontation aux résultats d'essais, étude de la valeur prédictive par rapport à un mécanisme de toxicité (par exemple reprotoxicité) font partie des travaux.

Au-delà, le portage des outils par des entreprises start-up est la troisième fonction que doit faciliter le centre. La mise en réseau des équipes de recherche sur ces sujets, dans un esprit pluridisciplinaire rassemblant expérimentateurs, modélisateurs et développeurs de technologies, la mise à disposition d'équipements sur les différentes approches expérimentales de la cellule à l'organisme entier, leur couplage avec une instrumentation pour des analyses chimiques et biologiques à haut flux font partie des éléments que le centre a déjà ou ambitionne de rassembler.

Le cadre du centre de référence : le pôle national en toxicologie-écotoxicologie

Le pôle national applicatif en toxicologie et écotoxicologie a été lancé le 15 janvier 2009. Il reprend les orientations des PNSE I et II et s'inscrit dans le cadre des recommandations du rapport final du Comité Opérationnel sur la Recherche du Grenelle de l'environnement. Le rapport propose « *d'encourager la mise en réseau de l'ensemble des acteurs de la recherche sur les mécanismes de toxicité et d'assurer l'émergence d'un centre d'une taille critique de niveau international. Il est donc recommandé de créer un pôle national couplant la toxicologie et l'écotoxicologie et de lui donner les moyens d'atteindre une dimension internationale* ». Il précise que « *le renforcement proposé du pôle existant en sud Picardie autour de l'INERIS et de l'Université de Technologie de Compiègne contribuerait efficacement au développement de la toxicologie et de l'écotoxicologie comme recommandé dans le cadre du Grenelle* ». L'article 32 de la loi Grenelle I a repris cet engagement.

Le pôle national applicatif a pour objectif l'augmentation des connaissances pour répondre aux attentes des entreprises et des pouvoirs publics. Par ailleurs, il vise à renforcer les équipes en formant les experts et chercheurs dont les organismes de recherche et les industriels ont besoin. Dans ce contexte, le pôle comporte cinq composantes : l'adossement à des réseaux de partenaires scientifiques et industriels ; la définition d'axes de recherche bien identifiés et finalisés ; la contribution à l'effort national d'enseignement ; la mise en place d'équipements, nouveaux ou mis en réseau ; le transfert de technologie et l'aide à la mise en place d'équipes opérationnelles sur des objets émergents (start-up).

Le réseau de partenaires

L'INERIS a développé de longue date des liens forts avec ses partenaires académiques en Picardie. Ainsi, le pôle s'appuie sur les ressources de quatre partenaires régionaux : l'INERIS, l'Université de Technologie de Compiègne (UTC) ; l'Université de Picardie Jules Verne (UPJV) et l'Institut Polytechnique LaSalle Beauvais.

Le réseau scientifique ANTIOPES réunit près de 300 chercheurs, avec des équipes de toxicologues et écotoxicologues de 11 organismes de recherche français. ANTIOPES a vocation

¹ Ce niveau de validation peut même être éligible dans des systèmes réglementaires (méthodes « reconnues » de REACH).

à développer des méthodes et des outils en toxicologie prédictive à finalité environnement santé. Le réseau rassemble aujourd'hui, en plus de l'INERIS, de l'UTC, de l'UPJV et de l'Institut LaSalle Beauvais, le CEA, le CRITT Chimie PACA, l'INRA, l'INSERM, l'Université de Provence Aix-Marseille I, l'Université Denis Diderot-Paris 7, l'Université de Metz.

L'INERIS a conclu avec le CEA un accord sur l'analyse et la maîtrise des risques toxicologiques et environnementaux, notamment sur les risques associés aux nanoparticules et aux nanopoudres. L'Institut développe en partenariat des travaux en chimie analytique et en écotoxicologie. Il coordonne le consortium SQUAREF qui rassemble l'Ifremer, l'INERIS, le LNE, le BRGM et le Cemagref et appuie les autorités publiques pour définir et mettre en œuvre les programmes de surveillance des milieux aquatiques. Par ailleurs, un accord cadre a été signé avec l'Onema pour lutter contre les pollutions chimiques dans les milieux aquatiques.

Les équipements

La région Picardie et l'Etat ont soutenu, dans le cadre du Contrat de Projet Etat-Région 2007-2013, des équipements structurants pour le pôle, l'un sur la chimie proposé par l'INERIS (voie d'exposition : inhalation) et l'autre sur la biologie proposé par l'Institut Polytechnique LaSalle Beauvais (voie d'exposition : ingestion). Cette plate-forme expérimentale pour la validation et le développement de méthodes alternatives doit répondre aux besoins en bio-essais engendrés par le développement des études de toxicologie environnementale ainsi qu'aux travaux de qualification des méthodes alternatives.

Le mésocosme est un dispositif expérimental clos qui permet d'étudier les effets des polluants sur les écosystèmes en simulant à moyenne échelle les conditions d'un milieu aquatique. Outil indispensable à l'Institut pour conduire ses études écotoxicologiques, il est constitué de douze canaux en béton, de 20 m de long, 1 m de large et 30 à 70 cm de profondeur, qui contiennent les composants d'un écosystème : sédiments, bactéries, champignons, planctons, invertébrés, poissons, etc.

Quelques exemples de recherche

- Depuis de nombreuses années, la recherche dans le domaine de l'écotoxicologie a contribué au développement de différents outils (bio-essais, tests *in vitro*, biomarqueurs) permettant de compléter les approches conventionnelles de surveillance des milieux aquatiques. Une équipe de l'INERIS a développé une recherche finalisée pour fournir aux gestionnaires de l'environnement un ensemble de biomarqueurs, mesurables chez le poisson, qui soit utilisable sur le terrain ainsi qu'un outil d'intégration des résultats. Ces outils ne sont toutefois pas utilisés au niveau national dans la stratégie de surveillance des masses d'eau. Le sujet est à l'ordre du jour de la révision de la Directive Cadre sur l'eau et il est appliqué dans la convention Mer du Nord. L'INERIS a aussi appliqué l'approche à des investigations *in situ* sur des pollutions par les perturbateurs endocriniens (PE).
- Les opportunités de développement de tests alternatifs pour prédire la toxicité n'ont jamais été aussi grandes. Le défi est non seulement de remplacer les tests traditionnels mais aussi d'améliorer la prédiction et la prévention des réponses adverses chez l'homme, grâce à l'intégration, par la modélisation, des études *in vitro*

à base mécanistique dans l'évaluation du risque sur le vivant. Une équipe de modélisation de l'INERIS développe des méthodes *in silico* novatrices permettant un changement d'échelle de l'*in vitro* et de l'*in silico* à l'*in vivo*. Cet ensemble de travaux a impliqué une collaboration avec des équipes de l'IRSET.

- Les préoccupations actuelles concernant les effets des perturbateurs endocriniens (PE) sur la santé reproductive des poissons et des humains ont stimulé le développement et l'implémentation de procédures de screening et de testing pour ces substances, notamment dans la perspective de la nouvelle réglementation européenne sur les substances chimiques (REACH). Etant donnée la complexité des modes d'actions et des effets des PE, des cibles biologiques variées sont à évaluer à l'échelle moléculaire cellulaire, de l'organe, de l'organisme et de la population. Les équipes de l'INERIS développent des outils et approches aux différentes échelles pour mieux caractériser le danger de ces substances.



Pose de la première pierre du bâtiment de recherche de l'IRSET

Mardi 21 juin 2011

Ecole des hautes études en santé publique
avenue du Pr. Léon Bernard – 30043 Rennes



COMMUNIQUE

Un bâtiment de recherche à la mesure de l'ambition de l'IRSET

Actuellement répartis sur trois sites, les chercheurs de l'Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail (IRSET) bénéficieront à l'horizon 2015 d'un bâtiment à la pointe de la technologie qui leur sera spécifiquement dédié.

Ce projet, rendu possible grâce à l'investissement commun du ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche, du Conseil régional de Bretagne (dans le cadre du contrat de projet Etat-Région 2007-2013), de Rennes Métropole, de l'EHESP, cofinanceurs du projet, en partenariat avec l'université de Rennes 1, traduit la volonté de tous de soutenir le projet de recherche de l'IRSET en offrant à ses 215 agents des conditions optimales d'exercice.

D'ici à 2015, les 115 chercheurs et 100 agents techniques et administratifs continueront d'exercer sur les sites rennais du campus Scientifique et technique de Beaulieu (Université de Rennes 1), du campus Santé (Université de Rennes 1), et du campus de l'EHESP. Après cela, l'EHESP mettra à disposition de l'IRSET l'emprise foncière nécessaire à la réalisation du projet immobilier.

Ce nouveau bâtiment représente une opportunité unique pour l'IRSET de favoriser plus encore les échanges entre les chercheurs de l'université de Rennes 1, de l'EHESP, de l'Inserm, du CNRS et de l'Université des Antilles et de la Guyane. Biologie, génomique, épidémiologie, toxicologie... l'approche transversale et pluridisciplinaire qui a présidé à la création de l'IRSET en 2009 pourra pleinement s'épanouir dans ce futur haut lieu de la recherche bretonne.

SOMMAIRE

Le soutien du Conseil régional de Bretagne au projet de l'IRSET

Le soutien de Rennes Métropole au projet de l'IRSET

Le soutien de l'EHESP au projet de l'IRSET



La Région Bretagne partenaire de l'IRSET : pour une recherche dynamique et robuste

Depuis 2004, la Région Bretagne mène une politique volontariste en matière de recherche afin d'en faire un levier au service du renforcement de son économie. Elle est particulièrement attachée à l'émergence de pôles d'excellence, au renforcement des laboratoires et la structuration des équipes de recherche.

Projet d'envergure européenne unique en France, l'IRSET est aussi stratégique pour l'EHESP et la recherche bretonne dans le domaine de la biologie/santé. La Région, qui s'est donné pour mission de préserver le dynamisme existant, de renforcer la recherche bretonne et d'en assurer la promotion, soutient largement cette opération.

Pour Jean-Yves Le Drian, Président du Conseil régional, et son vice-président en charge de ces questions, Bernard Pouliquen : « *Ce regroupement de la communauté de recherche offre au territoire plus de robustesse et de dynamisme pour de futurs projets, ce qui, dans un contexte de plus en plus marqué par la compétition, constitue un pilier de développement différenciant par rapport aux autres régions françaises.* »

Au-delà de son implication dans le travail de rassemblement nécessaire au projet d'extension de l'IRSET, la Région apportera également une contribution financière à sa concrétisation et mobilisera des fonds européens (FEDER).

Le soutien de Rennes Métropole au projet de l'IRSET



L'Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail (IRSET) est un projet de recherche ambitieux, dans un domaine porteur d'enjeux sociétaux essentiels, à l'interface de la santé et de l'environnement.

La construction d'un bâtiment dédié à l'IRSET permettra de regrouper les équipes, de rendre visible cet institut dont le positionnement est original, de renforcer la visibilité de la recherche de l'EHESP, qui en assurera la maîtrise d'ouvrage. Ce projet s'inscrit dans le soutien que Rennes Métropole apporte aux acteurs académiques dans leur effort de structuration de la recherche sur le territoire, autour de pôles de recherche thématiques permettant de mutualiser des équipements, de favoriser les échanges entre équipes, de partager les interfaces avec les entreprises concernées par le domaine de recherche, et de faciliter les coopérations interdisciplinaires.

Une telle polarisation permet en effet de faciliter les coopérations entre équipes. Elle rend également plus lisible le territoire de la recherche et de l'enseignement supérieur à l'échelle de la métropole et à l'international. Aujourd'hui, des pôles émergent autour des STIC-mathématiques-électronique et physique et chimie des matériaux sur le campus de Beaulieu, des pôles santé, agroalimentaire et sciences de l'homme et de la société autour de Villejean et des pôles sports et environnement sur le campus de Ker Lann.

C'est dans cette perspective que l'agglomération apporte son soutien au projet de construction d'un bâtiment dédié aux équipes de l'IRSET sur le campus de l'EHESP et à proximité des équipes de recherche en biologie-santé du campus de Villejean, et notamment de l'Institut fédératif de recherche 140 (génomique fonctionnelle) auxquelles appartiennent les équipes de l'IRSET et du CHU de Rennes.

Le soutien de l'EHESP au projet de l'IRSET



Depuis 2009, l'École des hautes études en santé publique s'est investie sans discontinuer dans l'IRSET, dont elle est le co-fondateur aux côtés de l'université de Rennes 1. En accueillant le futur bâtiment de recherche de l'institut sur son campus et en cofinçant le projet de construction, l'EHESP confirme sa volonté de porter l'ambition scientifique et sociale de l'IRSET.

Au terme d'une réflexion commune à l'ensemble des partenaires et membres de l'IRSET, le choix d'installer son centre de recherche sur le campus de l'EHESP s'est imposé comme le plus pertinent.

L'École est en effet située à l'ouest de Rennes, en bordure du quartier de Villejean, à proximité immédiate du campus Santé de l'université de Rennes 1 et du Centre Hospitalier Universitaire de Pontchaillou. Un emplacement de nature à favoriser l'émulation et la coopération entre les chercheurs de l'IRSET et leur organisme d'origine tout en leur offrant l'espace et les infrastructures nécessaires à l'exercice de leurs missions de recherche à l'interne.

Pour le Professeur Denis Zmirou-Navier, directeur du département santé, environnement et travail de l'EHESP, et directeur adjoint de l'IRSET, « *le double soutien foncier et financier de l'EHESP à l'IRSET marque la pleine confiance de l'école dans son projet et ses perspectives scientifiques riches et novateurs. Il réaffirme la volonté de l'école de soutenir l'Institut dans son développement au niveaux européen et international en le dotant de moyens adaptés* ».