

# ***Bilan des projets de recherche finalisés et point sur les thèmes de recherches financés par le PNR EST en 2018/2019***

***CGDD / Service de la recherche***

**Mardi de la DGPR**

**Mise en œuvre la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens**

**15 octobre 2019**

Photo : A. Bouissou/Terra



MINISTÈRE  
DE LA TRANSITION  
ÉCOLOGIQUE  
ET SOLIDAIRE

# Sources de financement des projets de recherche

- ANR (agence nationale de la recherche)
  - Appels à projets génériques annuels
  - Financements : Ministère de la recherche
  - Positionnement : recherche fondamentale
- PNR EST (Programme national de recherche environnement santé travail)
  - Appels à projets génériques annuels, gérés par l'ANSES
  - Financements : Ministères en charge de l'environnement et du travail (Co-financeurs : ADEME, ITMO Cancer, ECOPHYTO)
  - Positionnement : « production de connaissances en appui aux politiques publiques de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail »
- ECOPHYTO (réduire et améliorer l'utilisation des phytos)
  - Appels à projets thématiques, gérés par l'AFB
  - Exemples : « pesticides et perturbateurs endocriniens » (2017), « exposition et impacts » (2020)



# ***Bilan des projets de recherche finalisés ces dernières années***

- Approche quantitative : nombre de projets financés
  - De 2005 à 2018 : 78 projets financés par l'ANR
  - De 2006 à 2017 : 73 projets financés par le PNR EST
  - En 2018 et 2019 : 25 projets financés par le PNR EST (non finalisés)
- Approche qualitative : thématiques abordées
  - Identification et quantification de différents contaminants dans plusieurs matrices biologiques et dans différents compartiments de l'environnement
  - Principaux contaminants étudiés : pesticides, bisphénols (A, S, F), phtalates, composés perfluorés, parabènes, hormones
  - Exposition et transfert de la mère au fœtus et à l'enfant allaité
  - Modes d'action au niveau moléculaire et cellulaire des contaminants
  - Effets sur le cancer, les fonctions de reproduction, les fonctions respiratoires, le métabolisme, le système nerveux et plus récemment le microbiote

# Focus sur quelques résultats 1/2

- Recherches sur les expositions aux perturbateurs endocriniens
  - Optimisation de la représentation des échantillons urinaires
  - Potentiel d'exposition foétale au bisphénol S similaire à celui du bisphénol A, même si les mécanismes toxico-cinétiques sont différents
  - Transfert des bisphénols confirmé de la mère exposée au fœtus et à l'enfant allaité, mais variable selon les composés
- Recherches sur les mécanismes d'action
  - Action du MEHP (mono-2-éthylhexyl-phtalate) comme perturbateur endocrinien dans le placenta humain
  - Multiplicité des modes de perturbation endocrinienne des bisphénols : caractère agoniste des récepteurs nucléaires aux œstrogènes, activité vis-à-vis d'un récepteur membranaire...
  - Impact d'une exposition chronique à de faibles doses de bisphénol A sur les phases précoces d'initiation du cancer du sein et la stimulation de l'agressivité cellulaire des cellules pré-cancéreuses
  - Élimination de la chlordécone plus lente dans la prostate que dans la plupart des autres organes conduisant à son accumulation dans le tissu prostatique sain et plus spécifiquement dans les nodules tumoraux

# Focus sur quelques résultats 2/2

- Recherches sur les effets
  - Exposition alimentaire à un mélange de PBDE représentatif de conditions environnementales : perturbations de la reproduction chez les poissons exposés ; un transfert maternel vers les œufs ; modifications significatives des réponses comportementales chez les larves sur quatre générations
  - Exposition fœtale au BADGE (bisphénol A diglycidyl éther, fréquemment utilisé dans les résines époxy) chez la souris : altération de la différenciation fœtale des cellules germinales et altérations germinales chez l'adulte
  - Exposition aux bisphénols A, F et S par voie transcutanée et orale de souris : affaiblissement des fonctions immunitaires protectrices et régulatrices intestinales et systémiques de la progéniture adulte femelle et mâle
  - Exposition embryonnaire de têtards à de faibles concentrations de pesticides (amitrole et chlorpyrifos) : perte de mobilité à moyen terme et modifications morphologiques des cerveaux à long terme
- Recherches sur les micro-plastiques ?
  - Mise en évidence du relargage de phtalates par les micro-plastiques vieillis et de l'accumulation de certains additifs par les organismes marins
  - Impacts des expositions aux micro-plastiques mais impossibilité d'identifier le rôle des additifs et des micro-particules en elles-mêmes

# ***Perspectives de recherche sur les perturbateurs endocriniens***

- Acquisition de connaissances sur de nouvelles substances, y compris les substituts aux substances interdites
- Étude de fonctions cibles autres que système reproductif, système nerveux et métabolisme : par exemple, croissance osseuse, glandes surrénales, système gastro-intestinal, rythme circadien, glande pinéale
- Approfondissement des mécanismes d'action, y compris les mécanismes moléculaires de la régulation épigénétique
- Extrapolation à l'Homme des résultats sur animaux
- Exposition aux faibles doses
- Prise en compte des fenêtres d'exposition
- Relations dose-réponse non monotones
- Toxicité des substances en mélange
- Toxicologie des temps longs, sur plusieurs années voire générations

# Effort spécifique de recherche dans le cadre du PNR EST depuis 2018

- Enveloppe exceptionnelle de la DGPR de 2 M€ par an depuis 2018
- Financement de 25 projets sur 2018 et 2019
- Quelques apports attendus sur les expositions
  - Développement de biomarqueurs selon une approche transgénérationnelle
  - Outil intégré d'identification et de quantification
  - Toxicologie prédictive pour la priorisation des agents chimiques à évaluer
- Quelques apports attendus sur les mécanismes
  - Neurotoxicité, sclérose en plaque, troubles du comportement
  - Effets cocktail et mécanismes épigénétiques
- Quelques apports attendus sur les effets
  - Exposition précoce et santé respiratoire
  - Santé cardiovasculaire et métabolique
  - Marqueurs précoces d'effets sur l'œil et la dent