

Appel à Propositions de Recherche 2008

Programme National de Recherche « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS » (PNRPE)

Mots clés de l'APR : biomarqueurs d'exposition, modalités de transferts, mécanismes d'action, mélange de substances, modélisation, modalités de construction des savoirs, mise sur agenda politique

1- Contexte

La question de la perturbation endocrinienne liée à des substances présentes dans l'environnement a émergé dans les années 1960 aux Etats-Unis. Les productions scientifiques sur ce phénomène se sont amplifiées dans les années 1990 ; c'est à cette époque qu'ont été publiées plusieurs études sur le déclin de la qualité du sperme, l'augmentation de la fréquence de certaines anomalies du développement du tractus génital, ainsi que l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies hormono-dépendantes chez les humains. Simultanément, des anomalies du système reproducteur de diverses espèces aquatiques (poissons, mollusques, amphibiens) vivant dans des rivières, lacs et estuaires ont été observées. Des études, sur d'autres espèces non aquatiques de la faune sauvage confortent l'idée d'effets sur la reproduction, le développement et le système immunitaire.

Les substances à l'origine de ces perturbations biologiques sont communément désignées sous le terme de « Perturbateurs Endocriniens » pour lesquels l'Union Européenne a adopté en 1999 la définition suivante « un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations ». Le règlement REACH du 18 décembre 2006 permet d'identifier les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien comme substances extrêmement préoccupantes et susceptibles à ce titre de faire l'objet de mesures de gestion spécifiques. Dans les arènes publiques, il semble pourtant que le problème des perturbateurs endocriniens soit peu incriminé comme tel, mais plutôt via les pesticides, les phtalates ou d'autres catégories de substances, ce qui pose la question des modalités de définition et de redéfinition du problème public « perturbateurs endocriniens ».

2 - Cadre général de l'appel à propositions de recherche

En 2005, le Ministère en charge de l'écologie et du développement durable a créé un programme intitulé « Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens ». La création de ce programme fait suite aux recommandations du Comité de la Prévention et de la Précaution (CPP) consécutive à la saisine sur les perturbateurs endocriniens (conclusions publiées en décembre 2003), ainsi qu'à l'annonce faite en Juin 2004 par Monsieur le Ministre S. Lepeltier.

Ce programme vise à soutenir des recherches fondamentales et finalisées à caractère pluridisciplinaire sur les méthodologies de criblage, les mécanismes d'action, la recherche de biomarqueurs d'effets, le devenir dans l'organisme et dans les milieux (eau, sol, air et aliments) des perturbateurs endocriniens, l'identification des dangers, l'évaluation des risques, la surveillance.

Le premier appel à propositions de recherche, lancé en 2005, avait pour objectif de couvrir l'ensemble des effets des perturbations endocriniennes au sens large. Le comité d'orientation du programme PNRPE a fait le point en novembre 2007 sur l'avancée de ces recherches à un stade intermédiaire. Le Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire (MEEDDAT) propose un autre APR avec l'objectif d'approfondir des pistes dans des domaines de recherche potentiellement intéressants mais encore peu aboutis et d'aborder des questions orphelines à ce jour dans un contexte général d'aide à la décision publique. Ces crédits incitatifs contribuent à la mobilisation des acteurs de la recherche sur la thématique spécifique des perturbateurs endocriniens, dans un esprit de complémentarité avec les autres financements publics de la recherche, tels que ceux de l'ANR ou de l'AFSSET. Les échanges qui ont eu lieu lors du séminaire d'étape organisé en mars 2008 à Angers ont contribué à dessiner les contours du présent appel à propositions de recherche. Celui-ci couvre à la fois des actions qui devraient être entreprises dans ce domaine et un élargissement à l'étude d'autres fonctions, notamment la fonction thyroïdienne ou le système immunitaire. En outre, la notion de « mélange » et la nécessité de développer la modélisation des systèmes comme des modèles alternatifs à l'expérimentation animale, ou encore l'intérêt porté à la construction de la perturbation endocrinienne comme problème public, plus généralement conduisent le PNRPE à inciter au développement de projets innovants.

3- Thèmes de recherche prioritaires

Cinq thèmes de recherche prioritaires ressortent de cette réflexion collective. Les projets relevant de plusieurs thèmes (y compris ceux qui se situent à l'articulation entre plusieurs thèmes) seront particulièrement appréciés.

- Les mécanismes d'action de la perturbation endocrinienne :

Il existe peu d'études « mécanistiques » au niveau international. Pourtant, ce champ de recherche est indispensable du point de vue général à la compréhension des effets des perturbateurs endocriniens (faune sauvage, toxicologie), mais aussi pour combler le fossé existant entre les connaissances expérimentales et la santé humaine. Les projets dans ce domaine, incluant les projets relatifs aux effets épigénétiques, recevront une attention particulière.

- Les mélanges de substances et les faibles doses :

Il s'agit de favoriser des projets permettant des progrès théoriques et pratiques à ce niveau. Les travaux sur ce thème s'appuieront notamment sur des démarches de modélisation (QSAR, systèmes experts, ...). En outre, la problématique des faibles doses qui apparaît de façon récurrente dans le domaine de la perturbation endocrinienne devra faire l'objet d'actions spécifiques dans le but d'évaluer si des critères de classification des dangers peuvent être identifiés. Des projets épidémiologiques dans lesquels seraient prises en compte l'action combinée et l'activité globale des produits PE sont encouragés.

- La modélisation :

La démarche de modélisation est centrale pour anticiper les conséquences possibles des phénomènes de toxicité. L'objectif est de développer des modèles spécifiques aux perturbateurs endocriniens, qu'il s'agisse de modèles concernant les relations entre propriétés chimiques et toxiques des substances (QSAR), leur devenir (bioaccumulation, biotransformation, comportement dans l'environnement, ...) ou leurs effets à différents niveaux d'organisation biologique (individus, populations, ...). Une attention particulière sera accordée aux travaux qui permettent d'envisager une généralisation, la construction de prédictions et/ou un changement d'échelle.

Les modèles alternatifs (*in vitro* ou *in vivo*) que l'APR entend promouvoir doivent avoir pour objectif une diminution sensible du recours à l'expérimentation animale.

- **Les processus de mise en politique du risque « perturbateurs endocriniens » :**

Le caractère intime de la reproduction et la transmission de génération en génération confèrent à la perturbation endocrinienne une dimension humaine particulière. L'objectif est ici de soutenir des recherches qui s'intéressent aux processus de construction de la perturbation endocrinienne en tant que problème public. En effet, parmi les questions de santé-environnement qui émergent et tentent d'accéder à l'agenda politique, celle des perturbateurs endocriniens présente des spécificités qui justifient de porter attention à ces problématiques. En France, alors que depuis plusieurs décennies des alertes ont été lancées et que des inquiétudes se sont manifestées sans trouver d'échos, la question est arrivée non par des mobilisations locales mais par l'international, avec une dizaine d'année de retard par rapport aux autres pays européens. Le fait qu'en France la question des perturbateurs endocriniens n'occupe le devant de la scène que depuis peu invite à s'interroger et à comprendre finement par quels acteurs, par quels processus d'action et avec quels cadres cognitifs cette question est appréhendée en France et tente de se constituer comme catégorie à part entière. Dans ce contexte particulier, ce thème vise à encourager des recherches notamment sur les deux questions suivantes :

- Comment se construit le savoir scientifique sur la perturbation endocrinienne ? dans ce domaine et comment se stabilise-t-il ?
- En terme d'analyse des politiques publiques, quelles sont les formes de mobilisation autour de ces questions, ou encore, comment s'opère la mise sur agenda (avec quels acteurs, quelles ressources, dans quelles arènes...etc.) et comment se construit une normalisation et une réglementation sur la question ? Seront appréciées des recherches s'intéressant aux différentes échelles d'action publique (locales, nationales, internationales) et aux interactions entre elles, ainsi que des approches comparatives entre pays.

Il est notamment attendu des contributions en sciences sociales qu'elles apportent de la réflexivité au sein du programme PNRPE, tout particulièrement en décrivant et analysant les mécanismes d'action collective par lesquels opèrent les acteurs impliqués dans la question de la perturbation endocrinienne.

- **L'exposition**

Ce thème abordera de manière particulière trois aspects liés à l'exposition :

- les biomarqueurs d'exposition
- les modalités de transferts/accumulations/dégradations vers les milieux et vers l'homme .
- les contributions relatives des différentes voies d'exposition de l'homme aux perturbateurs endocriniens : ingestion (eau, aliments), inhalation, contact par la peau. Il existe en effet peu d'éléments pour savoir quelles contributions sont les plus significatives : est-ce l'ingestion par l'eau? par les aliments? par l'air (inhalation)? par contact de la peau avec ces produits (par exemple des cosmétiques que l'on applique sur la peau et qui diffusent vers l'organisme). Ce volet est indispensable pour cibler les actions prioritaires

Le développement d'outils permettant la mise en évidence de la contamination des milieux naturels et des populations humaines par les "perturbateurs endocriniens" et de leurs effets éventuels est une priorité, notamment dans le contexte de la mise en place de la Directive Cadre sur l'Eau. Il est attendu des projets qu'ils visent à développer des outils (biomarqueurs, bioindicateurs) permettant d'évaluer les risques des perturbateurs endocriniens dans les milieux naturels et dans les populations humaines. Un partenariat avec des gestionnaires de l'environnement (DIREN, ONEMA, Agences de l'eau...) sera particulièrement apprécié. Les recherches sur des technologies ciblées permettant de réduire les rejets durant un pas de temps visé (correspondant à une fenêtre de tir au niveau de l'exposition), sur les méthodes de traitement des milieux et sur les méthodes analytiques innovantes sont identifiées comme très importantes dans ce secteur.

4- Modalités de candidature

Les propositions de recherches devront donc être clairement identifiées par rapport aux recherches actuelles et mettre en évidence les débouchés pratiques pour un appui aux politiques publiques. Elles devront aussi faire référence aux actions de recherche déjà en cours ou projetées et des financements correspondants (ANR, programmes européens...)

Les équipes candidates devront présenter une **proposition détaillée** faisant apparaître précisément :

- les **objectifs** scientifiques,
- la **démarche** scientifique envisagée,
- la **valorisation** scientifique et pratique attendue des résultats de la recherche,
- le **budget du projet** (de préférence en coût complet) et le **financement demandé** (les subventions accordées ne couvrent pas nécessairement la totalité du coût du projet)

Les équipes de recherche d'autres pays de l'Union Européenne ou autre sont éligibles à un soutien financier du Programme à la condition d'être partie prenante dans une proposition coordonnée par un laboratoire français et d'accepter les modalités de subvention propres au MEEDDAT.

5- Présentation et dépôt des projets

Les propositions de recherche devront être présentées selon le modèle joint en recto-verso, sans couverture cartonnée ni plastique, ni spirale et parvenir avant

LE 30 OCTOBRE 2008

à

Pierre Vaiss

**Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de
l'aménagement du territoire - D4E /SRP
20, avenue de Ségur - 75302 Paris 07 SP**

pierre.vaiss@developpement-durable.gouv.fr

En 3 exemplaires papier (dont 1 original)

et

une version électronique format word

6- Modalités et critères d'évaluation

Les propositions seront analysées par :

- le **Conseil Scientifique**, qui examinera en premier lieu les projets et évaluera leur qualité scientifique et leur caractère structurant et innovant, en fonction de leur adéquation avec les objectifs de l'appel à propositions,
- le **Comité d'Orientation**, qui sélectionnera *in fine* les projets, en fonction des priorités de recherche et de l'intérêt des projets en termes d'appui aux politiques publiques.

Pour évaluer chaque projet, le Conseil Scientifique désignera en son sein deux rapporteurs, et fera appel aussi à des expertises extérieures. Les critères d'évaluation comprendront :

1. Adéquation aux orientations et objectifs de l'APR
2. Qualité scientifique et originalité (innovation, acquisition de connaissances, adéquation de l'approche/objectifs, pertinence des méthodologies proposées)
3. Caractère structurant pour la communauté nationale
4. Compétence des équipes/Cohérence du partenariat/Cohérence de la pluridisciplinarité
5. Faisabilité (cohérence de l'organisation, planification des démarches)
6. Réalisme de la demande financière
7. Résultats attendus, notamment dans leurs contributions pour l'action publique

7- Valorisation

La valorisation des résultats acquis au cours de ce programme, en termes de connaissances, de méthodes ou de modèles, prendra plusieurs formes :

- Rapports intermédiaires et finaux qui seront obligatoirement transmis par le coordinateur du projet et évalués par le Conseil Scientifique, pour suivre l'évolution du projet.
- Articles dans des revues scientifiques à comité de lecture.
- Présentations orales et posters à des conférences scientifiques, notamment les manifestations organisées dans le cadre de l'animation scientifique du Programme.
- Contribution à la diffusion de la connaissance et son partage avec les praticiens
- Eventuellement, actions de formation et d'enseignement.

L'évaluation finale des projets par le Conseil Scientifique portera sur l'ensemble de la valorisation effectuée.

MODELE DE PRESENTATION D'UN PROJET DE RECHERCHE

A - RÉCAPITULATIF DU PROJET

Sur deux pages (en rappelant en titre APR PNRPE 2008)

Titre du projet :

Mots-clés (5 à 10) :

Thème(s) de l'APR concerné(s):

Résumé du projet de recherche et résultats attendus en terme d'apports à l'action publique (15 lignes environ).

Responsable scientifique : Nom, Prénom, Titre, Fonction, Organisme, Adresse, Tél., Fax, mél. :

Organisme gestionnaire des crédits :

Organismes partenaires :

Budget prévisionnel total (TTC) :

Participation demandée au PNRPE (TTC) :

Cofinancements assurés et/ou prévus (TTC) :

Durée (36 mois maximum) :

B - DESCRIPTIF DU PROJET (15 pages maximum)

Justifications du projet de recherche :

Situation actuelle du sujet :

Etude bibliographique commentée :

Articulation avec les autres programmes nationaux et européens :

Plan de recherche détaillé :

Objectif général, résultats attendus et aspects innovants :

Sites et cas retenus :

Programme de travail : hypothèses, méthodes, outils et protocoles envisagés, calendrier prévisionnel :

Composition et responsabilité de chaque partenaire:

Expérience et moyens des équipes dans le domaine considéré (publications, réalisations) :

Valorisation envisagée : résultats et produits attendus pour la gestion, transferts aux utilisateurs, généralisation...:

C - ANNEXE FINANCIÈRE DÉTAILLÉE en euro TTC

Fonctionnement :

Rémunération hors personnels titulaires : contrat à durée déterminée ; vacances, autres

Frais de laboratoire

Missions (nombre, durée et lieu, à titre indicatif)

Équipement : préciser la nature-valeur unitaire

Frais généraux