



Commissariat général au développement durable

Direction de la recherche et de l'innovation

Service de la recherche

# Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens Appel à propositions de recherches 2013

Date de publication de l'appel :  
le 12 juillet 2013

Date limite de réception des projets :  
le 17 septembre 2013

**Contact :**

Céline Couderc-Obert (Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie)  
[Celine.couderc-obert@developpement-durable.gouv.fr](mailto:Celine.couderc-obert@developpement-durable.gouv.fr) – 01.40.81.33.28

## SOMMAIRE

I. Contexte.....	3
II. Cadre général de l'appel à propositions de recherche.....	4
III. Champs disciplinaires concernés .....	5
IV. Thèmes de recherche .....	6
a) Les substituts du Bisphénol A .....	6
b) Imprégnation des populations aux perturbateurs endocriniens.....	6
c) Développement de modèles animaux et non-animaux pour étudier l'effet des perturbateurs endocriniens.....	7
V. Modalités de candidature .....	7
VI. Modalités et critères d'évaluation .....	8
VII. Valorisation .....	9
VIII. Modèle de présentation d'un projet de recherche .....	10
IX. Présentation et dépôt des projets .....	11

## I. Contexte

Ces dernières décennies, une augmentation de la fréquence de certaines maladies et de troubles en lien avec le système endocrinien a été constatée chez l'être humain (puberté précoce, baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence de malformations génitales du petit garçon, de certains cancers et troubles métaboliques...).

Un nombre croissant d'études scientifiques chez l'animal et l'humain suggère que ces manifestations peuvent être liées à une exposition à des substances chimiques capables de perturber le système endocrinien : ces substances pourraient contribuer à augmenter la probabilité d'incidence de certaines maladies chroniques, comme les cancers hormono-dépendants, l'obésité, le diabète ou les maladies cardiovasculaires, et à des problèmes de fertilité. Elles pourraient avoir un rôle délétère vis-à-vis de la santé animale et des écosystèmes et un impact sur la biodiversité. Des études expérimentales ont de plus suggéré que l'exposition *in utero* à certaines de ces substances chimiques soupçonnées d'avoir des effets perturbateurs endocriniens pouvait provoquer des effets transgénérationnels (observés sur la descendance), via des mécanismes épigénétiques (qui influent sur l'expression des gènes).

L'exposition à ces substances peut être due à un contact direct avec des produits les contenant (par absorption orale ou cutanée) car certaines de ces substances chimiques soupçonnées d'avoir de telles propriétés sont présentes dans des produits d'usage quotidien, d'origine industrielle ou naturelle, comme des détergents, matières plastiques, cosmétiques, etc. Elle peut être aussi due à un contact indirect via l'environnement (eau, air, sol) lorsque celui-ci est lui-même contaminé par des perturbateurs endocriniens. Ces substances peuvent agir de manière isolée ou en combinaison avec d'autres substances (effet « cocktail »). Elles présentent des mécanismes de toxicité spécifiques, dans certains cas à très faible dose. Pour certaines de ces substances, certaines phases du développement prénatal et périnatal ont été identifiées comme des fenêtres de sensibilité : une exposition pendant ces périodes à certains perturbateurs endocriniens peut générer des effets sur la santé à plus ou moins long terme.

Ces dernières années, en France, la mobilisation croissante de l'ensemble des acteurs, notamment de la société civile, a conduit à deux initiatives parlementaires interdisant le bisphénol A dans les biberons (loi du 30 juin 2010) et dans les matériaux en contact direct avec des denrées alimentaires (loi du 24 décembre 2012). La première de ces deux lois a conduit la Commission Européenne à adopter la même décision pour l'ensemble des pays européens. Ces textes ont placé la France comme l'un des pays les plus volontaristes au niveau européen sur ce sujet.

Tout récemment, la prise de conscience de l'importance de la question des perturbateurs endocriniens a conduit le Gouvernement et l'ensemble des parties prenantes en santé

environnement à inscrire cette problématique parmi les priorités dans ce domaine, et à décider lors de la conférence environnementale de septembre 2012 d'élaborer d'une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Cette stratégie est en cours de finalisation.

Elle s'inscrit dans la lignée des travaux du Parlement européen qui, dans un rapport d'initiative du 14 mars 2013 « estime, en se fondant sur une évaluation d'ensemble des connaissances disponibles, que le principe de précaution commande (...) que [les pouvoirs publics] adoptent des mesures visant à réduire l'exposition humaine à court et à long termes aux perturbateurs endocriniens en multipliant, le cas échéant, les efforts de recherche destinés à améliorer l'état des connaissances scientifiques sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, et rappelle que le principe de précaution s'inscrit dans un environnement scientifique fait d'incertitudes, où le risque ne peut s'apprécier qu'au regard de connaissances fragmentaires, évolutives et non consensuelles, mais où il convient d'agir pour éviter ou réduire des conséquences potentiellement graves ou irréversibles pour la santé humaine et/ou l'environnement. »

La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens devrait comprendre un volet recherche. La recherche en appui aux politiques publiques dans ce domaine vise à fournir aux pouvoirs publics des éléments de connaissance leur permettant de limiter l'exposition de l'environnement et de la population, et notamment celle des populations sensibles, c'est-à-dire les femmes enceintes et les jeunes enfants, qu'il s'agisse de supprimer ces expositions lorsque les effets sont avérés et les modes d'exposition connus, ou de lever les incertitudes qui subsistent sur un grand nombre de substances, afin d'estimer la gravité des dangers et de gérer au mieux les risques en application du principe de précaution.

## **II. Cadre général de l'appel à propositions de recherche**

Le programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens, créé en 2005 par le ministère en charge de l'écologie dans la suite des recommandations du Comité de la Prévention et de la Précaution, 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'exposition et d'effets, le devenir dans l'organisme et dans les milieux (eau, sol, air et aliments), les effets sanitaires des perturbateurs endocriniens, l'identification des dangers, l'évaluation des risques et la (bio)surveillance.

En 2013, le ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie (MEDDE) propose un nouvel appel à propositions de recherche ayant toujours comme finalité l'aide à la décision et à la conduite des politiques publiques dont il a la charge, notamment en matière de gestion des risques. Cet appel tient compte notamment des conclusions du colloque international organisé en décembre 2012 sous l'égide du PNRPE, mais aussi des préoccupations sur la recherche de substituts, en particulier du bisphénol A, soulevées lors

des discussions du groupe de travail chargé de l'élaboration de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens en cours de finalisation.

Cet appel, qui s'inscrit également dans les objectifs plus larges des grands plans nationaux comme le 2<sup>ème</sup> Plan National Santé Environnement (2009-2013), le 2<sup>ème</sup> Plan national santé au travail (2010-2014) ainsi que le 2<sup>ème</sup> Plan Cancer (2009-2013), a pour objectif l'approfondissement des connaissances sur des points critiques de la caractérisation du risque sanitaire et environnemental dans des domaines de recherche bien précis ~~précisés~~ indiqués au chapitre IV ; ce renforcement des connaissances doit viser une utilisation directe de ces dernières dans l'élaboration des politiques publiques.

L'appel 2013 doit contribuer à la mobilisation des acteurs de la recherche sur la thématique spécifique des perturbateurs endocriniens, dans un esprit de complémentarité avec les autres dispositifs de soutien à la recherche, tels que ceux de l'Agence Nationale de la Recherche, de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) ou de l'Union européenne. Ce programme densifie ainsi de manière significative les recherches sur les perturbateurs endocriniens menées notamment dans le cadre du programme national de recherche santé environnement travail piloté par l'ANSES. Compte tenu du budget prévu cette année pour le programme, légèrement inférieur aux appels à projets précédents (de l'ordre de 750 000 euros), un plus petit nombre de projets (à titre indicatif, de l'ordre de 3 à 7) sera sélectionné. Afin d'éviter un taux de sélection trop faible, cet APR est donc volontairement ciblé sur un nombre restreint de thématiques sur lesquelles les pouvoirs publics ont décidé de mettre, en 2013, la priorité. Les pétitionnaires devront préciser quelles thématiques de recherche seront traitées dans le projet qu'ils présentent et sous quelle thématique prioritaire il s'inscrit.

### **III. Champs disciplinaires concernés**

Dans la limite des thèmes de recherche présentés ci-après, l'APR est ouvert à toutes les disciplines scientifiques sans restriction, et en particulier la biologie fondamentale, la toxicologie, l'écotoxicologie, la recherche clinique, l'épidémiologie, la science des expositions, l'analyse du risque sanitaire, l'économie de la santé, les sciences humaines et sociales, l'épistémologie.

Il n'y a pas non plus de limitation en matière de système physiologique ou de pathologie concernés, étant entendu que le porteur de projet devra s'attacher à démontrer la pertinence de ses recherches dans le cadre de la problématique des perturbateurs endocriniens. Ainsi, des études épidémiologiques pourront être soutenues, à partir du moment où la littérature permet de justifier que l'association étudiée entre les facteurs environnementaux et l'événement de santé considéré peut être sous-tendue par un mécanisme de perturbation endocrinienne, même si l'étude proposée ne permet pas de mettre en évidence le mécanisme. Les événements de santé étudiés ne sont pas limités à la

reproduction et au système endocrinien et pourront inclure les troubles métaboliques, l'obésité, les anomalies du développement, les perturbations du système immunitaire ou nerveux, certains cancers pour lesquels des données suggèrent l'implication de perturbateurs endocriniens.

Tous les types de modèles pourront être considérés : études d'observation chez l'homme, l'animal, dans l'environnement ou en mésocosme, expérimentation *in vivo*, *in vitro*, approche *in silico*, modélisation statistique. La modélisation pourra être réalisée à tous les niveaux d'intégration du vivant et être employée aussi bien comme support cognitif d'aide à la compréhension que comme outil de simulation (modèles QSAR, modèles d'homologie, modélisation des effets dans un contexte d'expositions multiples et/ou à des mélanges de substances, modèles permettant les changements d'échelles au niveau des organismes et/ou de l'environnement, etc.).

#### **IV. Thèmes de recherche**

##### **a) Les substituts du Bisphénol A**

Ce thème pourra notamment couvrir les aspects suivants :

- imprégnation, contamination de la faune ou de l'environnement,
- biodisponibilité/toxicocinétique,
- mode d'action,
- voies de contamination,
- effets.

Le projet s'attachera à justifier le choix des substances étudiées (déjà présentes sur le marché ou susceptibles de faire l'objet d'un développement industriel).

##### **b) Imprégnation des populations aux perturbateurs endocriniens**

L'objectif est de disposer de méthodologies et/ou de données de biosurveillance, en particulier chez les populations sensibles, permettant d'améliorer la connaissance sur l'efficacité et la pertinence des mesures réglementaires.

Une attention particulière sera donnée aux projets concernant les Bisphénols (dans le contexte de la loi sur l'interdiction du Bisphénol A dans les contenants alimentaires) et les autres familles de molécules pour lesquelles des processus réglementaires de restriction de mise sur le marché ou d'usage sont en cours.

### **c) Développement de modèles animaux et non-animaux pour étudier l'effet des perturbateurs endocriniens**

L'attention sera portée sur les modèles ayant une pertinence pour l'humain ou pour les milieux potentiellement concernés et sur les méthodes alternatives à l'expérimentation animale.

La mise au point de ces modèles pourra servir à proposer des tests d'évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne de substances ou de mélanges de substances chimiques. Ces tests pourront par la suite faire l'objet d'un développement par la plate-forme public / privé de « pré-validation » (proposée dans le cadre des discussions sur le projet de stratégie nationale et en cours d'étude de faisabilité) en vue d'une adoption réglementaire et d'une production industrielle.

### **V. Modalités de candidature**

Dans l'objectif d'élargir le panel des évaluateurs des projets à des anglophones, il est recommandé de produire la description scientifique du projet en anglais avec un résumé court en français ; au cas où la description scientifique serait rédigée en français, une traduction en anglais pourra être demandée si nécessaire dans un délai compatible avec les échéances du processus d'évaluation. Si le projet était sélectionné, une traduction en français de la description scientifique du projet sera demandée.

Les propositions de recherches devront d'une part être clairement identifiées par rapport aux recherches actuelles et d'autre part 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 par un des partenaires du projet, et aux financements correspondants le cas échéant (ANR, ANSES, programmes européens...).

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

- le contexte et la pertinence de leur projet par rapport au présent appel,
- les objectifs scientifiques,
- la démarche scientifique détaillée (cf. plus bas),
- la valorisation scientifique et pratique attendue des résultats de la recherche,
- les références bibliographiques,
- le budget du projet et le financement demandé détaillant l'affectation des coûts,
- les pièces administratives du ou des établissement(s) candidat(s) requises nécessaires à l'établissement d'une convention.

La présentation détaillée du projet ne devra en aucun cas dépasser 15 pages. Le Conseil

Scientifique se réserve la possibilité de ne pas évaluer toute proposition qui ne respecterait pas ce format.

Les équipes de recherche étrangères sont éligibles à un soutien financier du programme à la condition d'être partie prenante dans une proposition coordonnée par un laboratoire français, d'accepter les modalités de subvention propres au MEDDE.

Les porteurs de projet sont incités à donner tous les éléments montrant la faisabilité de leur projet (maîtrise des outils, études de faisabilité, résultats préliminaires...), à bien identifier les écueils potentiels et à indiquer les alternatives possibles.

Il est attendu une description précise des éléments clés du protocole : substances utilisées, caractéristiques des mélanges et nombre de groupes comparés, doses, animaux, effectifs, méthodes d'analyse, stratégie d'échantillonnage (des populations ou sites étudiés), etc. ; analyse des données, des éléments concernant la puissance statistique (justifiant la taille des groupes choisie, le cas échéant) ou bien la mise en évidence d'une amplitude de l'effet sont fortement encouragés, y compris pour les études chez l'animal.

L'articulation et la cohérence entre les différentes approches proposées (par exemple étapes *in vitro* et *in vivo* ; observations en site naturel et observation en laboratoire) devront être mises en valeur.

Les propositions soumises restent la propriété de leurs auteurs : hormis la communication dans le cadre de l'évaluation et de la sélection des projets avec mention de confidentialité, l'administration s'engage à ne pas en dévoiler le contenu.

## **VI. Modalités et critères d'évaluation**

Les propositions seront analysées par :

- le Conseil Scientifique ; celui-ci 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 ; celui-ci sélectionnera les projets pour chaque axe de recherche sur la base d'une part de leur pertinence et de l'évaluation préalable de leur qualité scientifique par le conseil scientifique, et d'autre part en fonction des priorités de recherche et de l'intérêt des projets en matière d'appui aux politiques publiques.

La sélection *in fine* des projets par le Ministère dépendra des limites du budget consacré à l'appel à propositions de recherche.

Pour évaluer chaque projet, le Conseil Scientifique désignera en son sein deux rapporteurs et



fera aussi appel à des expertises extérieures. Les critères d'évaluation seront les suivants :

1. Adéquation aux orientations et objectifs de l'APR.
2. Résultats attendus, notamment dans leurs contributions à l'action publique.
3. Qualité scientifique et originalité (innovation, acquisition de connaissances, adéquation de l'approche/objectifs, pertinence des méthodologies proposées).
4. Compétence des équipes/Cohérence du partenariat/Cohérence de la pluridisciplinarité.
5. Faisabilité (cohérence de l'organisation, planification des démarches, moyens mobilisés).

Le Conseil Scientifique donnera un avis sur le dimensionnement du projet et sur la pertinence de la demande de subvention.

Au cours du processus d'évaluation, le Conseil scientifique pourra suggérer des modifications au projet à son porteur, avant de prendre sa décision finale. Il est par avance demandé aux porteurs de projet de soumettre dans les meilleurs délais un projet révisé.

Les projets financés seront évalués durant leur déroulement, via le rapport intermédiaire et le rapport final fournis par les coordinateurs de projet, rapports qui pourront donner lieu à des échanges entre les équipes impliquées dans le projet et le Conseil scientifique.

## **VII. Valorisation**

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

- Rapports intermédiaires et finaux, 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 l'occasion de 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.
- Éventuellement, actions de formation et d'enseignement.

Le porteur de projet et les équipes associées s'engagent à participer à l'ensemble des actions d'animation du programme. L'évaluation finale des projets par le Conseil Scientifique portera notamment sur l'ensemble de la valorisation effectuée.

Les frais afférents à la valorisation et en particulier ceux relevant de la participation aux activités d'animation du programme sont à prévoir dans le budget du projet, notamment les frais de mission liés aux séminaires de lancement et mi-parcours ainsi que pour le colloque

final de présentation des résultats.

## VIII. Modèle de présentation d'un projet de recherche

### A - RÉCAPITULATIF DU PROJET

Sur deux pages (en rappelant en titre APR PNRPE 2013) :

- **Titre du projet**
- Mots-clés (5 à 10), en français et en anglais
- Thème(s) de l'APR concerné(s)
- Résumé du projet de recherche et résultats attendus en termes d'apports à l'action publique (250 mots, en français et en anglais)
- Responsable scientifique : Nom, Prénom, Titre, Fonction, Organisme, Adresse, Tél., Fax, mél
- Organismes partenaires
- Budget prévisionnel total
- Financement demandé dans le cadre du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
- Cofinancements assurés et/ou prévus
- Durée (36 mois maximum)

### B - DESCRIPTIF DU PROJET (15 pages maximum, en anglais de préférence)

- Justifications du projet de recherche
- Contexte scientifique, lien avec la thématique des perturbateurs endocriniens et le présent APR
- Articulation avec d'autres programmes nationaux et européens
- Objectif général, résultats attendus et aspects innovants
- Plan de recherche détaillé
- Objectif général, résultats attendus et aspects innovants
- Sites /sujets retenus
- **Programme de travail** : hypothèses, méthodes, outils et protocoles envisagés (détailler au maximum), calendrier prévisionnel
- Composition et responsabilité de chaque partenaire
- Expérience et moyens des équipes dans le domaine considéré (publications, réalisations et articulation avec les financements demandés ou acquis)
- **Valorisation envisagée** : résultats et produits attendus pour la gestion, transferts aux utilisateurs, généralisation...

### C - ANNEXE FINANCIÈRE DÉTAILLÉE

**Tableau précisant l'affectation des coûts (modèle ci-joint)**

**Fonctionnement :**

Rémunération des personnels titulaires et hors personnels titulaires : contrat à durée

déterminée ; vacances, autres  
Frais de laboratoire  
Missions (nombre, durée et lieu, à titre indicatif)  
**Équipement** : préciser la nature et la valeur unitaire  
Frais généraux

**D- DOCUMENTS ADMINISTRATIFS (pour le coordinateur et chaque équipe partenaire du projet)**

Avis de situation au répertoire SIRENE  
Relevé d'identité bancaire  
Fiche administrative (*modèle ci-joint*)

**IX. Présentation et dépôt des projets**

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

au plus tard le 17/09/2013

à

Céline COUDERC-OBERT

Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie – CGDD / DRI /SR

Tour Voltaire 92055 La Défense Cedex

[celine.couderc-obert@developpement-durable.gouv.fr](mailto:celine.couderc-obert@developpement-durable.gouv.fr)

**En un exemplaire papier et une version électronique format pdf**