



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



RENCONTRE SCIENTIFIQUE

Perturbateurs endocriniens : les nouveaux défis de la recherche

Dossier
du participant

Jeudi 13 juin 2024

Maison de la RATP - Paris 12

PROGRAMME

Journée animée par Valéry Dubois, journaliste scientifique

8h30 **Accueil des participants**

9h00 **Ouverture**

Benoit Vallet, Directeur général de l'Anses
Thierry Damerval, Président-directeur général de l'ANR

9h15 **Conférence introductive**

Perturbation de la communication biologique

Robert Barouki, Professeur à l'université Paris-Cité, Directeur de l'institut thématique santé publique de l'Inserm

9h35

Session 1 - Impacts sur la santé des écosystèmes et la biodiversité

Season Disruptor - Effets des perturbateurs endocriniens thyroïdiens sur la reproduction et le métabolisme ; de l'utilité des espèces saisonnières

Valérie Simonneaux, CNRS

Candyfrog - Validation d'un modèle amphibien pour l'étude des effets métaboliques transgénérationnels des perturbateurs endocriniens

Stéphane Reynaud, CNRS

TRACE - Impact transgénérationnel du cadmium sur le sex-ratio du poisson zèbre

Fabien Pierron, CNRS

BiodiTox - Toxicité sublétales des produits phytosanitaires : niveaux d'exposition et tests expérimentaux sur la biodiversité ordinaire

François Brischoux, Centre d'études biologiques de Chizé (CEBC), CNRS-La Rochelle Université

ETaT- Régulation par les estrogènes du thymus et de la différenciation thymique chez un poisson téléostéen : une perspective évolutionniste et écotoxicologique

Tiphaine Monsinjon, Université Le Havre Normandie

Discussion

10h55

Pause café

11h15

Session 2 - Détection, exposition et effets

FLUOVIAL - Détection et quantification de polluants fluorés par RMN du fluor

Marc-André Delsuc, IGBMC (Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire), Université de Strasbourg

PRECEPT - Développement d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique pour évaluer l'exposition des femmes enceintes aux dérivés chlorés du bisphénol A (Clx-BPA)

Nicolas Venisse, CHU Poitiers

CREATIVE - Toxicologie systémique d'un mélange de polluants libérés par des tissus adipeux greffés

Min Ji Kim, Inserm UMR-S 1124, Université Sorbonne Paris Nord

EpiKids-PK - Réaliser un outil prédictif de la concentration interne d'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants : un outil associant modélisation pharmacocinétique et données épidémiologiques longitudinales de la période prénatale à l'adolescence

Claude Emond, Université de Montréal

12h25

Déjeuner

14h00

Session 3 - Méthodes : de la recherche à l'action publique

Une réglementation en cohérence avec les connaissances scientifiques, les besoins à combler

Cécile Michel-Caillet, Anses

Développement et adoption de la ligne directrice OCDE 250 (test EASZY) : lien entre recherche et expertise en appui aux politiques publiques

François Brion, INERIS

Discussion

14h50

Session 4 - Les dernières orientations de recherche

MADONNA - IMpAct d'une mixture de molécules chimiques sur la Différenciation en Oligodendrocytes des cellules souches Neurales : lien avec la sclérose en plaques

Jean-Baptiste Fini, MNHN

FLUO-GUT - Exposition orale et toxicité du PFOA au niveau de la sphère digestive en condition de stress chronique : quand l'imagerie chimique haute résolution rejoint la toxicologie alimentaire

Muriel Mercier-Bonin, Inrae

15h20

Pause café

15h40

Tour d'horizon des nouveaux regards sur les perturbateurs endocriniens

ILEDET - Impact des expositions aux mélanges de perturbateurs endocriniens à faibles doses sur l'œil et la dent : mise en place de marqueurs précoces et d'outils de diagnostic

Sylvie Babajko, Inserm

RESEDCHrepro - Impact des résidus d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'hormones dans les eaux destinées à la consommation humaine sur la fonction de reproduction et la fertilité

Brigitte Boizet-Bonhoure, CNRS

ACETAMINOV - Antalgiques et différenciation ovarienne fœtale chez l'Homme

Séverine Mazaud-Guittot, Irset

Enflam - Exposition et effets Neurotoxiques des retardateurs de FLAMme

Philippe Glorennec, EHESP, Université de Rennes, Irset UMR Inserm 1085

HepatoBrain - Mélange de pesticides et axe foie-cerveau : implication des récepteurs aux xénobiotiques

Nicola Marchi, CNRS

Intervention d'un grand témoin

Rémy Slama, Directeur de recherche à l'Inserm, PARSEC (Paris Recherche Santé Environnement Climat), IBENS (Institut de biologie de l'ENS), ENS-PSL et Inserm, Paris

16h40

Construction d'un réseau de recherche français sur les perturbateurs endocriniens

Sylvain Billet, Président de la Société de toxicologie cellulaire et moléculaire et Normand Podechard, représentant du groupe perturbateurs endocriniens

16h55

Bilan de la SNPE2

Olivier Laboux, Igas

17h05

Perspectives et futurs résultats

Laetitia Dubois, Anses

Catherine Mouneyrac, ANR

17h25

Fin de la journée

■ Edito

Les perturbateurs endocriniens et les substances suspectées de l'être sont largement présents dans nos modes de productions, nos produits de consommation et notre environnement. La France fait partie des États européens les plus mobilisés sur ce sujet. En précurseur, elle a mis en œuvre dès 2014 une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) visant à réduire l'exposition de la population et de l'environnement à ces substances. Copilotée par les ministères chargés de l'environnement et de la santé, la première stratégie 2014-2018 puis la deuxième stratégie sur les perturbateurs endocriniens, qui a pris son relais en 2019, s'inscrivent dans le cadre du plan national santé environnement.

Faire avancer la recherche et partager les connaissances est un enjeu majeur de ces stratégies. Les projets financés par l'Anses et l'ANR, et plus largement l'ensemble des travaux de recherche dans ce domaine, sont essentiels pour comprendre l'ampleur de l'exposition et la nocivité de ces substances chimiques afin de mieux évaluer les risques et protéger la santé des citoyens et des générations futures, sans oublier la préservation des écosystèmes.

Après une première rencontre conjointe dédiée cette thématique en 2019, l'Anses et l'ANR ont souhaité partager les nouvelles avancées scientifiques avec l'ensemble des publics s'intéressant à la question. Cet événement permet de réunir la communauté scientifique nationale et favorise le dialogue ouvert avec les parties prenantes - associations environnementales, organisations professionnelles, décideurs publics, etc. Faire le point sur les avancées de la recherche met également en valeur la continuité entre les différents projets financés par le programme national de recherche Environnement-Santé-Travail (PNR EST) et les programmes de l'ANR.

Le PNR EST opéré par l'Anses permet de développer les connaissances en appui aux politiques publiques et aux travaux d'évaluation des risques sanitaires. Ce programme, qui couvre la thématique des perturbateurs endocriniens depuis plusieurs années, bénéficie d'un soutien financier spécifique à ce sujet depuis 2018. Au titre de ses activités d'expertise, l'Anses se mobilise également en évaluant des dangers et risques associés aux perturbateurs endocriniens, pour l'être humain et les écosystèmes. En soutien à la SNPE2 et aux travaux européens, l'Agence a contribué par ses travaux à la création de la nouvelle classe de danger « perturbateur endocrinien » dans la réglementation CLP (classification, labelling, packaging) et elle continue à évaluer le caractère perturbateur endocrinien de substances chimiques.

Pour sa part, l'ANR s'engage à promouvoir la recherche française en favorisant l'émergence de projets collaboratifs pluridisciplinaires et en cohérence avec les agendas stratégiques national et européen. Les projets financés sur la thématique des perturbateurs endocriniens intéressent la pluralité des disciplines de la communauté scientifique et s'inscrivent dans le cadre de la démarche « Une seule santé ».

La rencontre du 13 juin 2024 permettra de présenter les avancées scientifiques relatives à l'étendue des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, notamment leur association avec les troubles de la reproduction et de la fertilité et les dysfonctionnements hormonaux. Les impacts de ces substances sur les écosystèmes aquatiques et terrestres, sur la biodiversité, la reproduction des espèces seront également évoqués. L'occasion de revenir sur les progrès et les défis relatifs aux techniques de détection ou encore aux nouveaux développements méthodologiques cherchant à explorer le potentiel de perturbation endocrinienne des substances. Les liens forts entre la recherche sur les perturbateurs endocriniens, l'élaboration des politiques publiques et les réglementations visant à réduire l'exposition aux substances dangereuses et à protéger la santé seront également abordées.

Cette journée se terminera par un panorama des nouvelles orientations de recherche et des collaborations interdisciplinaires nécessaires pour relever les défis posés par les perturbateurs endocriniens et promouvoir la santé humaine et la durabilité environnementale.

Benoit Vallet,
Directeur général de l'Anses

Thierry Damerval,
Président-directeur général de l'ANR

Ouverture



Benoit Vallet,
Directeur général de l'Anses

Médecin, chercheur et professeur d'université, **Benoit Vallet** a été directeur général de la Santé d'octobre 2013 à décembre 2017. Magistrat à la Cour des Comptes depuis janvier 2018, il a été détaché comme directeur général de l'Agence régionale de santé Hauts-de-France d'octobre 2020 à novembre 2022, avant d'être nommé à la tête de l'Anses. Son parcours témoigne ainsi de son engagement de longue date pour faire progresser la science et les politiques publiques au service de la santé de tous, en France et à l'international. Attaché à l'excellence scientifique et aux impératifs déontologiques, le Pr Benoit Vallet a pris ses fonctions à la tête de l'Anses pour en conduire et en développer la mission principale : apporter les repères scientifiques nécessaires pour renforcer la protection des santés des hommes, des animaux et des végétaux face aux risques sanitaires, dans une logique One Health.



Thierry Damerval,
Président-directeur général de l'ANR

Ancien élève de l'ENS de Saint-Cloud, **Thierry Damerval** est agrégé de sciences naturelles et docteur en microbiologie de l'université Paris Diderot (aujourd'hui Paris Cité). Il a enseigné à l'UPMC, l'ENS de Lyon et à l'université d'Evry-Val d'Essonne. Après avoir occupé différents postes de direction et d'encadrement de la recherche au CEA, il rejoint l'Inserm en 2007 en tant que directeur général délégué à la stratégie, puis devient directeur général délégué en 2011 ; fonction qu'il occupe jusqu'en 2017 avant d'être nommé président-directeur général de l'ANR.

Conférence introductive

Perturbation de la communication biologique



Robert Barouki,

Professeur à l'université Paris-Cité, Directeur de l'institut thématique santé publique de l'Inserm

Robert Barouki est Professeur et praticien hospitalier, Directeur de l'unité Inserm 1124 à l'Université Paris Cité et chef de Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants Malades. Il a consacré ses travaux de recherche récents à l'étude des mécanismes de toxicité des polluants de l'environnement comme la dioxine, les pesticides et les perturbateurs endocriniens et les effets de mélanges de toxiques. Robert Barouki s'intéresse au concept d'exposome et aux approches multidisciplinaires et intégrées dans le domaine environnement/santé. Il coordonne ou participe à plusieurs programmes européens. Dans une perspective plus générale, il s'intéresse de près à la communication de concepts et de données scientifiques au grand public. Il est le lauréat du prix OPECST-Inserm 2018 et membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. Il a pris récemment la direction de l'institut thématique santé publique de l'Inserm.

Session 1

Impacts sur la santé des écosystèmes et la biodiversité

Season Disruptor - Effets des perturbateurs endocriniens thyroïdiens sur la reproduction et le métabolisme ; de l'utilité des espèces saisonnières



Valérie Simonneaux,
CNRS

Valérie Simonneaux, Dr CNRS, est responsable de l'équipe *Régulation et Perturbation des Rythmes Neuroendocrines* (Institut des Neurosciences à Strasbourg). Elle analyse les mécanismes par lesquels les signaux journaliers (sorties de l'horloge circadienne hypothalamique) et saisonniers (sécrétion nocturne de mélatonine) synchronisent les cycles reproducteurs des mammifères, et comment des perturbations environnementales (pollution lumineuse, horaires décalés, perturbateurs endocrinien) peuvent les altérer.

RÉSUMÉ

La majorité des espèces adaptent leur reproduction et leur métabolisme énergétique aux rythmes des saisons. Nos travaux ont montré que l'exposition au bisphénol A pendant l'âge adulte altère la dynamique des adaptations reproductives et métaboliques des hamsters aux changements saisonniers avec des différences selon le sexe et la dose d'exposition. De plus, l'exposition au bisphénol A pendant la période périnatale modifie la croissance des petits et leur réponse physiologique aux saisons.

Candyfrog - Validation d'un modèle amphibien pour l'étude des effets métaboliques transgénérationnels des perturbateurs endocriniens



Stéphane Reynaud,
CNRS

Stéphane Reynaud est Professeur des Universités et directeur du laboratoire d'écologie alpine (LECA, UMR UGA-CNRS 5553). Ecophysiologiste de formation, ses activités de recherche cherchent à comprendre comment les xénobiotiques peuvent perturber les grandes fonctions physiologiques des organismes aquatiques vivants dans les milieux pollués et à étudier les conséquences de ces perturbations en termes d'adaptation, de fitness et de dynamique des populations.

RÉSUMÉ

L'exposition de xénopes *tropicalis* du stade têtard au stade adulte à des concentrations environnementales de deux perturbateurs endocriniens (le benzo[a]pyrène et le triclosan) seuls ou en mélange entraîne des désordres métaboliques (diabète) à l'âge adulte. Le projet Candyfrog démontre que ces désordres métaboliques sont transmissibles à la génération F2 non exposée et suggère que le modèle amphibien est un modèle pertinent pour mettre en évidence les PE obésogènes dans les écosystèmes aquatiques.

TRACE - Impact transgénérationnel du cadmium sur le sex-ratio du poisson zèbre



Fabien Pierron,
CNRS

Fabien Pierron est chargé de recherche au CNRS au sein de l'UMR EPOC 5805. Ecotoxicologue de formation, ses recherches ont pour objectif d'étudier et de comprendre les effets de la pollution sur les organismes aquatiques. Il s'intéresse plus particulièrement aux changements induits, y compris de manière multi/trans-générationnelle, dans l'activité des gènes et aux impacts associés sur le phénotype des organismes (croissance, reproduction, sexe) en empruntant des concepts et méthodes provenant de diverses disciplines : génétique, épigénétique et transcriptomique.

RÉSUMÉ

Les preuves s'accumulent pour démontrer que le changement global serait à l'origine de biais dans le sex-ratio des populations. Le sex-ratio fournit une information essentielle sur le futur potentiel reproducteur d'une population et témoigne d'une atteinte du système neuroendocrinien. Nos travaux réalisés chez le poisson zèbre mettent en évidence que si une exposition au cadmium n'affecte pas directement le sex-ratio, cette dernière peut en revanche affecter le sex-ratio des générations suivantes en modifiant les marques épigénétiques dans les gonades des géniteurs.

BiodiTox - Toxicité sublétales des produits phytosanitaires : niveaux d'exposition et tests expérimentaux sur la biodiversité ordinaire



François Brischoux,
Centre d'études biologiques de Chizé (CEBC), CNRS-La Rochelle Université

François Brischoux est chargé de recherche au Centre d'études biologiques de Chizé (CNRS-La Rochelle Université). Ses travaux visent à comprendre les réponses écophysiologicals et évolutives des vertébrés (reptiles, amphibiens et oiseaux) aux perturbations environnementales d'origine naturelle ou anthropique. Dans ce cadre, il s'intéresse notamment aux conséquences de la contamination environnementale pour la biodiversité.

RÉSUMÉ

L'exposition de la faune sauvage (oiseaux et amphibiens) à des concentrations environnementales (très faibles) de produits phytosanitaires (herbicides et fongicides) provoque des altérations physiologiques, développementales et comportementales importantes. Pourtant, ces effets sublétaux des pesticides à des concentrations environnementales ont été négligés et doivent faire l'objet d'études plus approfondies, en particulier chez les taxons non-cibles présents dans les paysages agricoles.

ETaT- Régulation par les estrogènes du thymus et de la différenciation thymique chez un poisson téléostéen : une perspective évolutionniste et écotoxicologique



Tiphaine Monsinjon,
Université Le Havre Normandie

Tiphaine Monsinjon est titulaire d'un doctorat en immunologie (2001) et a ensuite travaillé en Norvège en tant que chercheur en écotoxicologie et immunologie sur les espèces marines. En 2004, elle intègre le laboratoire d'écotoxicologie des milieux marins (aujourd'hui SEBIO) de l'Université du Havre comme maître de conférences. Elle travaille sur l'influence des hormones et plus précisément des œstrogènes sur le système immunitaire (SI) des poissons et sur l'impact des perturbateurs endocriniens œstrogéniques sur le développement et les performances du SI.

RÉSUMÉ

Chez le poisson, à l'instar d'autres vertébrés, les estrogènes contrôlent la reproduction. Toutefois, les estrogènes peuvent aussi interagir avec le système immunitaire (SI) en général et durant son développement en particulier. Chez les mammifères, il est admis que les estrogènes régulent le développement thymique, son atrophie/involution et jouent un rôle complexe dans la régulation de la lymphopoïèse des cellules T et leurs phénotypes ainsi que dans l'immunité humorale et cellulaire.

Session 2

Détection, exposition et effets

FLUOVIAL - Détection et quantification de polluants fluorés par RMN du fluor



Marc-André Delsuc,
IGBMC (Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire),
Université de Strasbourg

Marc-André Delsuc est Directeur de Recherche émérite au CNRS. Formé comme chimiste à l'ENS, il a travaillé dans le domaine de la chimie analytique, à l'ICSN (Gif-sur-Yvette), à l'école polytechnique, aux USA, à Montpellier, et aujourd'hui à Strasbourg. Son activité est tournée vers le développement de nouvelles méthodes d'analyse par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et par Spectrométrie de Masse (SM), dans tous les champs de l'analyse : biologie, substances naturelles et synthétiques.

RÉSUMÉ

Les polluants per-fluorés (PFAS) sont devenus une préoccupation majeure pour le public du fait de leur toxicité et leur accumulation dans l'environnement. L'analyse standard pour leur détection ne cible qu'un petit nombre de polluants, alors que l'on en compte plusieurs dizaines de milliers dans les produits manufacturés. Nous présentons ici une nouvelle approche non ciblée permettant une mesure complète. Une première étude pilote a dévoilé l'envergure de cette face cachée de la pollution.

PRECEPT - Développement d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique pour évaluer l'exposition des femmes enceintes aux dérivés chlorés du bisphénol A (Clx-BPA)



Nicolas Venisse,
CHU Poitiers

Nicolas Venisse est titulaire d'un diplôme d'État de docteur en pharmacie de l'Université de Bordeaux et d'un diplôme de docteur de l'Université de Poitiers. Il exerce sa recherche au sein de l'unité écologie biologie des interactions (EBI, UMR 7267 CNRS et Université de Poitiers) et du Centre d'investigation clinique (CIC INSERM 1402 et CHU de Poitiers). Sa recherche porte sur la mesure de l'exposition aux perturbateurs endocriniens grâce au développement de méthodes de bioanalyse et d'approches toxicocinétiques.

RÉSUMÉ

Les dérivés chlorés du bisphénol A (ClxBPA) sont formés essentiellement à partir du bisphénol A présent dans la ressource hydrique lors des étapes de désinfection de l'eau par le chlore. Quatre dérivés chlorés ont été identifiés : le mono-, le di-, le tri- et le tétra-chlorobisphénol A. Ces composés sont des perturbateurs endocriniens suspectés, agonistes des récepteurs estrogéniques et PPAR- γ . Les ClxBPA ont été essentiellement détectés dans les milieux aquatiques tels que les eaux usées, les eaux des stations de traitement d'eau, les canalisations de distribution d'eau potable et même l'eau du robinet. Ils ont aussi été retrouvés chez l'humain dans divers milieux biologiques (sang, urine, lait maternel, tissu adipeux, placenta, cheveux) ce qui interroge sur leur impact sanitaire. En effet, des études épidémiologiques ont mis en évidence des relations entre l'exposition à ces ClxBPA et la survenue de diabète, l'obésité et l'infarctus du myocarde. Pour aller plus loin dans l'évaluation du risque lié à ces composés, une meilleure connaissance de leurs propriétés toxicocinétiques est nécessaire : quelles sont les voies d'absorption de ces composés, comment ces composés se distribuent dans l'organisme et quels sont les organes cibles, quels sont les voies métaboliques et les métabolites formés et enfin quelles sont les caractéristiques de l'élimination ?

L'objectif du projet PRECEPT était de répondre à ces questions sur le devenir des ClxBPA dans l'organisme et de développer un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) permettant de décrire l'évolution des concentrations en fonction du temps dans différents organes et compartiments de l'organisme. Pour cela, nous avons mis en œuvre des expérimentations *in silico*, *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme conduites dans le cadre d'une collaboration entre le CHU de Poitiers, l'Université de Poitiers (Dr Nicolas Venisse) et l'Université de Montréal (Pr Sami Haddad).

Un modèle décrivant la toxicocinétique des ClxBPA chez le rat a préalablement été développé et calibré grâce à une expérimentation *in vivo* conduite chez l'animal. Le modèle rat a ensuite servi de base pour réaliser des extrapolations chez l'humain. Grâce aux paramètres spécifiques estimés chez l'homme, l'extrapolation a montré des résultats très satisfaisants puisque le modèle s'ajuste bien aux données expérimentales obtenues chez le volontaire sain. C'est la première fois qu'un modèle PBPK décrivant le devenir de ces polluants est disponible. Ces modèles PBPK sont des outils particulièrement utiles et puissants qui sont couramment utilisés pour les expertises en lien avec l'évaluation des perturbateurs endocriniens

CREATIVE - Toxicologie systémique d'un mélange de polluants libérés par des tissus adipeux greffés



Min Ji Kim,
Inserm UMR-S 1124, Université Sorbonne Paris Nord

Enseignant-chercheur à l'Inserm UMR-S 1124 T3S et à l'Université Sorbonne Paris Nord, **Min Ji Kim** étudie le rôle des polluants et des perturbateurs endocriniens dans le développement des maladies métaboliques et dans le neurodéveloppement. Elle est impliquée dans des projets ANR / Anses ou européens qui intègrent des modèles *in vivo*, *in vitro* et *in silico* avec le développement des AOP (adverse outcome pathways).

RÉSUMÉ

Le projet CREATIVE a exploré les effets mécanistiques liés à une exposition de source interne à un mélange de polluants, dans divers organes clés de souris (cerveau, foie et tissu adipeux), en intégrant des mesures chimiques et des résultats omiques. Les données omiques suggèrent qu'une exposition interne aux POP représenterait un risque pour la santé au même titre qu'une exposition directe avec des perturbations du métabolisme énergétique avec un rôle clé des mitochondries.

EpiKids-PK - Réaliser un outil prédictif de la concentration interne d'exposition des enfants à de multiples contaminants persistants : un outil associant modélisation pharmacocinétique et données épidémiologiques longitudinales de la période prénatale à l'adolescence



Claude Emond,
Université de Montréal

Claude Emond, PhD, Consultant pour PKSH Inc et professeur associé au DSEST de l'École de santé publique de l'Université de Montréal. Après son PhD en Toxicologie à l'Université de Montréal, il a fait son Postdoc au USEPA à développer un modèle PBPK pour les dioxines. Il a été membre du SAB du USEPA américain pendant 6 ans. Il est expert à l'Anses depuis plus de 10 ans. Il travaille depuis plus de 25 ans en modélisation toxicocinétique. Ces recherches portent sur la modélisation PBPK des contaminants environnementaux.

RÉSUMÉ

L'objectif a été de produire un modèle PBPK pour un mélange de contaminants persistants (β -HCH, p,p'-DDE, HCB, PCBs 118, 138, 153, 170, 180 et 187, PBDE 209) mesurés chez 450 enfants (0-12 ans) de la cohorte mère enfant PELAGIE. Le modèle (4 compartiments) a été optimisé avec 10% des données prises aléatoirement de la cohorte. Une analyse de sensibilité à ± 5 % des paramètres a été réalisée. Les simulations avec 90% des données restantes de la cohorte prédisent un rapport « simulées/mesurées » ≤ 2 .

Session 3

Méthodes : de la recherche à l'action publique

Une réglementation en cohérence avec les connaissances scientifiques, les besoins à combler



Cécile Michel-Caillet,
Anses

Après une thèse de doctorat chez Sanofi Aventis et un post-doc chez Novartis sur l'identification de biomarqueurs par toxicogénomique, **Cécile Michel-Caillet** a rejoint l'Anses il y a quatorze ans. Elle travaille depuis sur les risques et la sécurité des produits chimiques. Elle est actuellement responsable de l'unité chargée de la mise en œuvre de la stratégie française sur les perturbateurs endocriniens et des règlements européens REACH, CLP et Cosmétiques pour la France. L'unité évalue les effets des substances chimiques sur la santé humaine (consommateurs et travailleurs) et sur l'environnement. L'analyse socio-économique est également prise en compte. Cécile est et a été un expert international et européen sur les perturbateurs endocriniens, les nanomatériaux, l'identification des dangers, la conception des études, les exigences en matière d'études et les stratégies d'essai. Elle a également été experte pour l'Action commune pour la lutte antitabac. Elle a contribué à la rédaction de plus de 30 articles dans des revues scientifiques évaluées par des pairs et a édité/coordonné des centaines de rapports d'experts et de dossiers réglementaires. Son travail quotidien consiste à garantir une utilisation sûre des produits chimiques en France grâce à l'application efficace de réglementations spécifiques. Son objectif de recherche : élaborer des réglementations efficaces en évitant les silos réglementaires, en limitant les incertitudes et en utilisant l'état de l'art en toxicologie, de la lecture croisée aux biomarqueurs et aux AOP.

RÉSUMÉ

Sur les perturbateurs endocriniens, l'Anses met en œuvre les réglementations impliquées dans leur gestion. Ceci lui a permis d'identifier les lacunes d'une prise en charge réglementaire efficace, en particulier en ce qui concerne leur identification. Dès lors, elle s'est impliquée dans l'évolution des réglementations au niveau européen. Elle participe aussi au développement de méthodes et soutient la recherche pour créer de la donnée, de nouveaux modèles et méthodes de tests afin d'améliorer et d'accélérer cette identification.

Développement et adoption de la ligne directrice OCDE 250 (test EASZY) : lien entre recherche et expertise en appui aux politiques publiques



François Brion,
INERIS

François Brion est chercheur au sein de l'unité Ecotoxicologie des substances et des milieux (ESMI) de la direction Milieux et Impacts sur le Vivant (MIV) de l'Ineris. Il y mène depuis plusieurs années des activités de recherche et d'expertise en lien avec les perturbateurs endocriniens (PE). Sa recherche porte sur la caractérisation des modes d'action et des effets biologiques des PE chez une espèce modèle, le poisson zèbre. A ce titre il coordonne et a coordonné différents projets nationaux (PNRPE, ANR) et participé à plusieurs projets européens visant à développer des modèles biologiques capables de rendre compte d'activités endocriniennes des substances seules ou au sein de mélanges complexes. Il est auteur de 89 publications à comité de lecture. Il exerce également une activité d'expertise en appui aux politiques publiques et intervient en tant représentant national au sein de groupes de travail de l'OCDE. C'est dans ce cadre qu'il a porté un projet de validation d'un nouveau test pour les perturbateurs endocriniens chez l'embryon de poisson zèbre qui a conduit l'adoption d'une ligne directrice de l'OCDE.

RÉSUMÉ

Les besoins de recherche relatifs à la compréhension des modes d'action et des effets biologiques des perturbateurs endocriniens (PE) ainsi que de tests reconnus au niveau réglementaire restent des enjeux majeurs, et ce malgré des progrès importants réalisés tant sur le plan scientifique que réglementaire au cours de ces vingt dernières années.

Dans le cadre de travaux soutenus par l'ANR, nous avons eu pour objectif d'investiguer les effets des PE dans le cerveau chez un vertébré aquatique modèle, le poisson zèbre. Ces travaux ont permis d'acquérir un socle de connaissances sur l'expression du gène de l'aromatase cérébrale (cyp19a1b) dans le cerveau, en démontrant la régulation de son expression par les œstrogènes ainsi que la sensibilité du gène aux (xéno)-œstrogènes au cours du développement embryonnaire chez le poisson zèbre. La forte réactivité de la transcription du gène cyp19a1b aux PE a favorisé le développement de la lignée transgénique tg(cyp19a1b:GFP) chez le poisson zèbre qui reproduit fidèlement l'expression spatiale et temporelle de l'expression de l'aromatase B endogène. A l'aide d'embryons tg(cyp19a1b:GFP) associés à de l'imagerie in vivo à épifluorescence nous avons pu mettre en évidence que de nombreux polluants émergents de l'environnement étaient capables de cibler les cellules gliales radiaires pour induire de manière concentration-dépendante l'expression du gène de l'aromatase cérébrale.

Ces caractéristiques ont été mises à profit pour développer et valider un test de criblage des PE sur des embryons de poissons zèbres à l'OCDE. Ce travail de validation a permis de démontrer que le test EASZY est sensible, spécifique, non invasif, considéré comme une alternative à l'expérimentation animale, permettant une quantification fiable des activités œstrogéniques des substances ce qui a abouti à l'adoption de la ligne directrice (LD) OCDE N°250. Dans le cadre du cadre conceptuel des PE à l'OCDE, les données issues du test EASZY permettent de caractériser le danger des substances.

Pour appréhender de potentiels effets néfastes induits par les polluants agissant sur l'aromatase cérébral, nous avons entrepris, dans le cadre d'un projet de l'ANR de développer un modèle toxicocinétique permettant de prédire les concentrations tissus-spécifiques des substances et leurs effets temps et concentrations dépendants sur l'expression de l'aromatase B (modèle PBK-TD chez l'embryon de poisson zèbre) ce qui constitue une étape initiale importante pour relier les concentrations internes avec des effets néfastes. Parmi les effets investigués, nous nous sommes particulièrement attachés à évaluer les conséquences neurodéveloppementales de la perturbation de l'aromatase cérébrale en exposant les embryons à des molécules actives (inductrices ou inhibitrices de l'aromatase B) et en utilisant une lignée knock-out *cyp19a1b* *-/-* et ainsi mettre en évidence des modifications de la prolifération cellulaire dans le cerveau et des réponses photo-locomotrices associées à la perturbation de l'expression du gène *cyp19a1b*.

L'ensemble de ces travaux souligne les liens étroits entre les activités de recherche qui ont été réalisés et l'expertise et l'appui aux politiques publiques qui en découlent.

Session 4

Les dernières orientations de recherche

MADONNA - IMpAct d'une mixture de molécules chimiques sur la Différenciation en Oligodendrocytes des cellules souches Neurales : lien avec la sclérose en plaques



Jean-Baptiste Fini,
MNHN

Jean-Baptiste Fini, docteur en sciences, est professeur titulaire au Muséum national d'histoire naturelle (MNHN) à Paris, France. Il travaille au sein du département « Adaptation des organismes vivants » dans une unité mixte avec le CNRS nommée « physiologie moléculaire et Adaptation ». Au sein de cette unité mixte de recherche CNRS/MNHN, Jean-Baptiste codirige l'équipe de recherche RODEO (Réponses aux défis environnementaux). Il s'intéresse aux perturbateurs hormonaux et aux composés plastiques et étudie l'impact sur la santé et la biodiversité de molécules isolées ou en mélanges. Il participe actuellement à plusieurs groupes d'experts notamment au sein des groupes de travail sur les perturbateurs endocriniens de l'Anses et de l'Efsa.

RÉSUMÉ

L'hypothèse principale du projet MADONNA était que l'exposition à un mélange de 15 produits chimiques pourrait contribuer à l'augmentation de la SEP (Sclérose en plaques). Les résultats obtenus ont montré que le mélange bloque la prolifération et la différenciation des cellules souches neurales chez la souris. De plus, il a été observé que le mélange altère la mise en place de la gaine de myéline chez les amphibiens et empêche la remyélinisation des neurones chez les amphibiens et les souris. Parmi les 15 produits chimiques du mélange, le PFOS s'est avéré particulièrement toxique pour la gaine de myéline. En conclusion, le projet MADONNA a fourni des éléments quant à l'exposition périnatale à un mélange de produits chimiques courant et le risque de démyélinisation, signe précoce d'une SEP.

FLUO-GUT - Exposition orale et toxicité du PFOA au niveau de la sphère digestive en condition de stress chronique : quand l'imagerie chimique haute résolution rejoint la toxicologie alimentaire



Muriel Mercier-Bonin,
Inrae

Muriel Mercier-Bonin est directrice de recherche Inrae. Elle a d'abord mené ses activités de recherche sein du Toulouse Biotechnology Institute sur les interactions microorganismes/surfaces. Elle a ensuite rejoint l'unité MICALIS sur le rôle du mucus intestinal. Elle anime aujourd'hui dans Toxalim (Toulouse) une thématique de recherche sur les interrelations mucus/contaminants alimentaires/microbiote/hôte dans le tractus digestif, en conditions physiologiques et physiopathologiques.

RÉSUMÉ

Le projet a permis de démontrer, à des doses représentatives de l'exposition humaine, la toxicité au niveau du foie et, dans une moindre mesure, de l'intestin, induite par le PFOA, l'un des principaux représentants des PFAS, avec le stress comme facteur modulateur. Grâce à l'imagerie chimique, nous avons caractérisé la biosorption et la bioaccumulation du PFOA, ainsi que le métabolisme lipidique hépatique, en localisant le polluant et les molécules d'intérêt à différentes échelles spatiales.

ILEDET - Impact des expositions aux mélanges de perturbateurs endocriniens à faibles doses sur l'œil et la dent : mise en place de marqueurs précoces et d'outils de diagnostic



Sylvie Babajko,
Inserm

Sylvie Babajko est directrice de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Depuis près de 20 ans, elle mène des recherches en santé orale. Elle a notamment montré, avec son équipe, l'implication du bisphénol A et du DEHP dans les hypominéralisations de l'émail, montrant la contribution des perturbateurs endocriniens susceptibles à la MIH (Molar Incisor Hypomineralization) touchant près de 15-20% des enfants dans le monde.

RÉSUMÉ

ILEDET est un projet expérimental regroupant 3 équipes de recherche dont l'objectif est d'étudier les effets d'un mélange de 15 perturbateurs endocriniens à faibles doses, seul ou en combinaison avec du fluorure de sodium, sur deux organes facilement accessibles, l'œil et la dent, de souris exposées de façon chronique tout au long de leur vie. Ce projet s'inscrit dans la caractérisation des défauts dentaires qui pourront servir de marqueurs d'exposition environnementales périnatales.

RESEDCHrepro - Impact des résidus d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'hormones dans les eaux destinées à la consommation humaine sur la fonction de reproduction et la fertilité



Brigitte Boizet-Bonhoure,
CNRS

Brigitte Boizet-Bonhoure a été responsable (2005-2022) de l'équipe « Développement et pathologie de la gonade » à l'IGH. Avec plus de 25 ans d'expérience de la reproduction chez la souris, Brigitte a découvert le rôle de la voie prostaglandine D2 dans la détermination du sexe mâle ; elle a identifié les effets néfastes de l'exposition in utero à des doses thérapeutiques de paracétamol et d'ibuprofène sur la reproduction. Elle a publié plus de 50 articles originaux (h-index: 29 ; 2742 citations).

RÉSUMÉ

L'exposition chronique à des doses environnementales d'ibuprofène (IBU), 2h-IBU, diclofénac et éthynylestradiol, perturbe la puberté et la maturation des organes reproducteurs, et génère des lésions d'adénomyose de l'utérus. *In fine*, la fertilité des animaux mâles et femelles exposés (génération F1) et celle de leur descendance (F2) est affectée (impact intergénérationnel). De plus, l'analyse transcriptomique des organes reproducteurs F1 et F2 a identifié des biomarqueurs d'exposition à ces molécules.

ACETAMINOV - Antalgiques et différenciation ovarienne foétale chez l'Homme



Séverine Mazaud-Guittot,
Irset

Séverine Mazaud-Guittot, chargée de recherche Inserm travaille depuis 2008 dans l'équipe UrGeNT de l'Irset (Rennes). Depuis 2009, elle travaille sur la différenciation normale et pathologique des gonades foétales chez l'Homme. Elle a mis en place des approches toxicologiques sur les gonades humaines issus d'interruptions volontaires de grossesse, notamment pour évaluer les effets de médicaments couramment utilisés par les femmes enceintes sur le développement des gonades.

RÉSUMÉ

En cultivant des fragments d'ovaires foétaux humains, nous avons montré que l'ibuprofène est toxique pour les cellules ovariennes à des concentrations biologiquement pertinentes dès 2 jours d'exposition, et que les cellules germinales proliférantes sont particulièrement sensibles au paracétamol. Le paracétamol altère en outre la fonction endocrine de l'ovaire foetal humain ; notamment la synthèse d'estradiol dont la fonction locale n'est pas connue et sur laquelle nous travaillons actuellement.

Enflam - Exposition et effets Neurotoxiques des retardateurs de FLAMme



Philippe Glorennec,
EHESP, Université de Rennes, Irset UMR Inserm 1085

Philippe Glorennec est enseignant chercheur en santé publique environnementale à l'École des hautes études en santé publique (EHESP), Université de Rennes, Institut de recherche en santé, environnement et travail, UMR Inserm 1085. Sa recherche porte sur les expositions environnementales aux composés chimiques et leurs conséquences sur la santé des populations.

RÉSUMÉ

Les retardateurs de flamme organophosphorés (OPFR) sont très utilisés dans les produits de consommation. Les expériences *in vitro* et animales suggèrent que certains peuvent être neurotoxiques. L'objectif du projet Enflam était de décrire pour la première fois l'exposition aux OPFR en France et d'étudier l'éventuelle association d'une exposition pré ou postnatale avec les troubles neuro-développementaux de l'enfant.

HepatoBrain - Mélange de pesticides et axe foie-cerveau : implication des récepteurs aux xénobiotiques



Nicola Marchi,
CNRS

Nicola Marchi est chercheur CNRS et chef d'équipe à l'Institut de génomique fonctionnelle (IGF) à Montpellier. Après avoir passé 12 ans aux États-Unis, il a intégré l'IGF et développe des études sur le rôle de l'unité neurovasculaire dans les maladies neurologiques et l'impact des contaminants environnementaux sur cette structure.

RÉSUMÉ

Notre programme a généré de nouvelles indications sur la manière dont l'exposition continue et à long terme à des polluants environnementaux de faible niveau peut favoriser des conditions de vulnérabilité au niveau du cerveau et du système périphérique, avec des implications possibles pour l'écotoxicologie dans le concept « one-health ».

■ Intervention d'un grand témoin



Rémy Slama,

Directeur de recherche à l'Inserm, PARSEC (Paris Recherche Santé Environnement Climat), IBENS (Institut de biologie de l'ENS), ENS-PSL et Inserm, Paris

Rémy Slama est épidémiologiste environnemental, spécialiste des effets sanitaires de l'exposome, des polluants atmosphériques et des perturbateurs endocriniens. Directeur de recherche à l'Inserm (Institut national de la santé et la recherche médicale) et ancien titulaire de la chaire annuelle de santé publique du Collège de France (2022), il a dirigé l'Institut thématique de santé publique de l'Inserm entre 2020 et 2024, ainsi qu'une équipe de recherche en santé environnementale de l'Inserm et l'université de Grenoble entre 2008 et 2024. Depuis le printemps 2024, il a rejoint l'Institut de Biologie de l'Ecole normale supérieure de la rue d'Ulm pour développer une structure de recherche à l'interface entre changement climatique et santé, le PARSEC (Paris Recherche Santé Environnement Climat). Il est membre du Covars (comité de veille et anticipation des risques sanitaires) récemment créé. Il a une formation de docteur en épidémiologie (Université Paris-Sud), polytechnicien et ingénieur agronome.

Construction d'un réseau de recherche français sur les perturbateurs endocriniens



Sylvain Billet,
Président de la Société de Toxicologie cellulaire et moléculaire

Sylvain Billet est maître de conférences habilité à diriger des recherches en toxicologie au sein de l'Unité de chimie environnementale et interactions sur le vivant (UR4492) de l'Université du Littoral Côte d'Opale depuis 2009. Ses activités de recherche concernent la compréhension des mécanismes d'action toxique des polluants atmosphériques particulaires et gazeux par la mise en oeuvre de modèles cellulaires d'origine humaine. Il est également Président de la Société de Toxicologie Cellulaire et Moléculaire depuis 2023.



Normand Podechard,
Représentant du groupe perturbateurs endocriniens

Depuis 2010, **Normand Podechard** est maître de conférences en biologie cellulaire au sein de l'UFR de Pharmacie de l'université de Rennes et mène ses recherches à l'Irset-Inserm UMR S_1085 dans l'équipe 3 SMS. Il étudie l'impact des polluants environnementaux sur les maladies métaboliques du foie en utilisant notamment des modèles de poisson-zèbre. Ses récents travaux se concentrent sur les perturbateurs endocriniens, avec une implication dans les projets européens OBERON et ENDOMIX.

RÉSUMÉ

Jerrold J. Heindel, après 25 ans passés au NIEHS, dirige désormais un programme sur les perturbateurs endocriniens (PE) et coordonne le site www.heeds.org pour améliorer la communication dans ce domaine. A la suite d'échange avec des membres du projet européen OBERON, une initiative française similaire à HEEDS a émergé et la Société de Toxicologie Cellulaire et Moléculaire (STCM) a soutenu cette démarche, organisant un webinaire le 29 mai pour réfléchir à la structuration de ce réseau en France.

■ Perspectives et futurs résultats



Laetitia Dubois,
Anses

Laetitia Dubois occupe le poste de Directrice du financement de la recherche et de la veille scientifique à l'Anses. Docteure en Électrochimie, elle commence sa carrière dans la recherche et l'innovation au sein d'une start-up spécialisée dans les revêtements fonctionnels pour les dispositifs médicaux. En 2011, elle rejoint l'Anses d'abord en tant que coordinatrice du Programme national de recherche environnement-santé-travail, le PNR EST, avant de prendre la tête de la direction du financement de la recherche et de la veille scientifique en 2019.



Catherine Mouneyrac,
ANR

Catherine Mouneyrac est professeur en écotoxicologie et vice-rectrice recherche et international à l'Université Catholique de l'Ouest. Elle est responsable scientifique à l'ANR sur les sujets de toxicologie et écotoxicologie. Ses travaux de recherche portent sur les effets des stress naturels et chimiques, notamment les contaminants émergents comme les perturbateurs endocriniens, les nanomatériaux et les microplastiques, à différents niveaux d'intégration biologique. Le rôle de ces recherches est de contribuer au renforcement de l'interface chimie/écotoxicologie. Elle a participé ou coordonné des projets de recherche au niveau national ou européen.



anses

www.anses.fr



www.anr.fr