



PNRPE

PROGRAMME
NATIONAL
DE RECHERCHE
SUR LES
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS



CIME

- Exposition continue à des mélanges de Perturbateurs Endocriniens à doses environnementales :
- Impact sur la Reproduction, le Développement et le Comportement Alimentaire



CS: MC Canivenc-Lavier INRA DIJON

⊙ **Projet Fédérateur**

- ⊙ 6 équipes de recherches
- ⊙ plusieurs organismes de recherches: INRA, INSERM, Universités

⊙ **Projet intégratif et pluridisciplinaire**

- ⊙ Différents métiers: Médecins, Toxicologues Biologistes, Biochimistes...
- ⊙ Approche *in vivo* (rat) et *in vitro* (homme)

⊙ **Budget :**

- ⊙ Coût global (salaires inclus): 2 857 121 €TTC
- ⊙ Cofinancements:(Thèses...) 345 000 €TTC
- ⊙ **Subvention demandée et accordée :** 289 422 €TTC

⊙ **Durée: 30 mois**

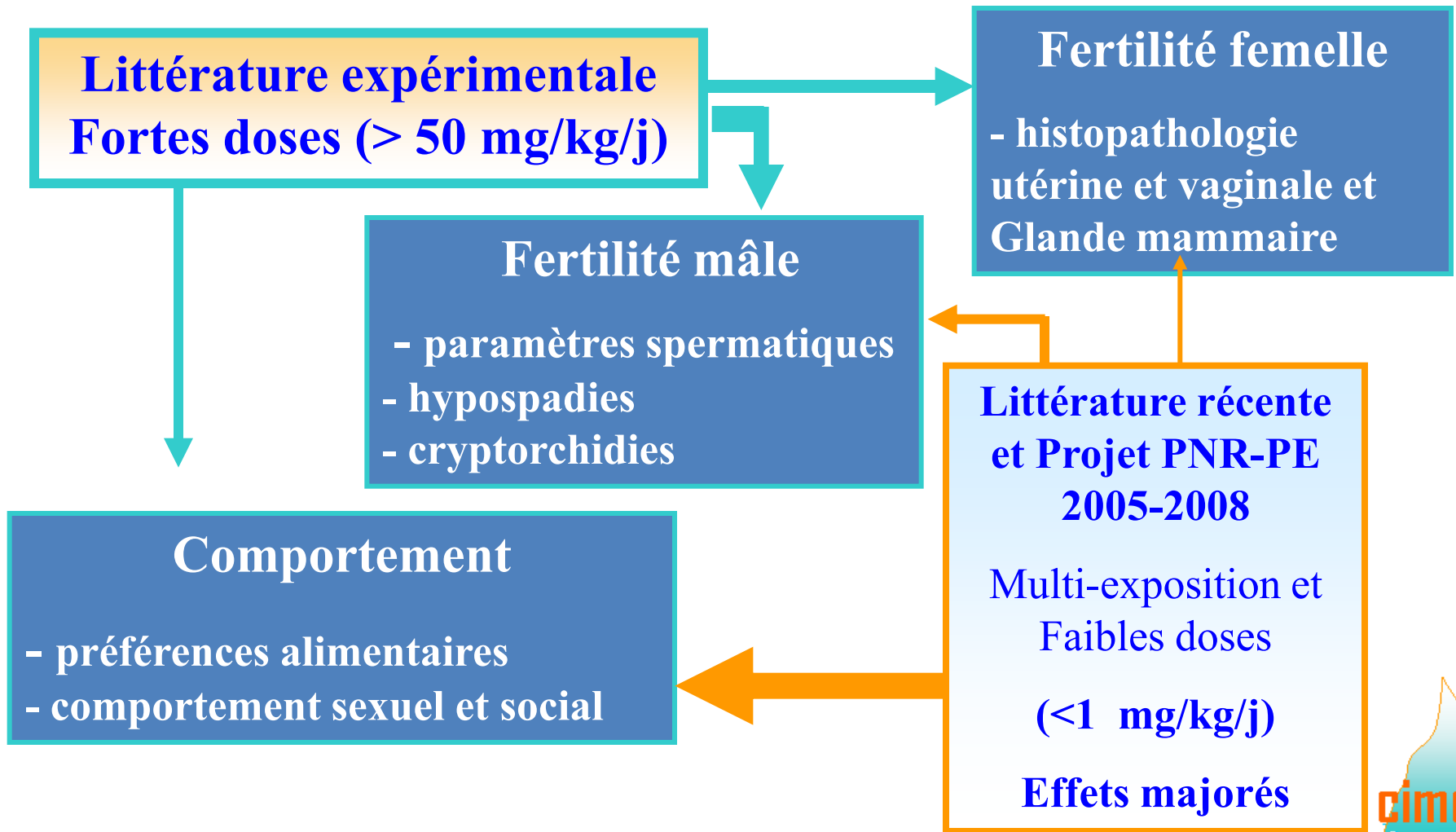
Evolution du Contexte Scientifique des PE

PNRPE

PROGRAMME
NATIONAL
DE RECHERCHE
SUR LES
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS



Perturbateurs endocriniens (oestrogéniques et/ou anti-androgéniques)



Expositions génisteine/vinclozoline (programmes 2001/2008)

♂ ♀ **Effets inattendus**

**Effets « faible dose » accentués par le
mélange des deux molécules**

Reprotoxicité

Anomalies du développement

Perturbation du comportement

Identification de nouvelles cibles

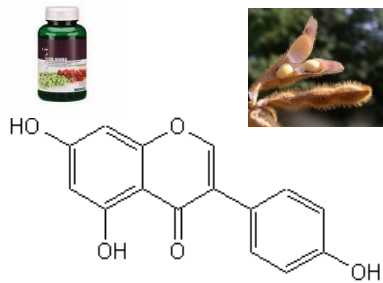
Ces effets ont-ils une origine commune?

**Peut-on prédire des effets de mélange sur la base des propriétés
hormonales des molécules natives?**

Choix des molécules

3 xéno-hormones alimentaires phare aux propriétés endocriniennes bien distinctes

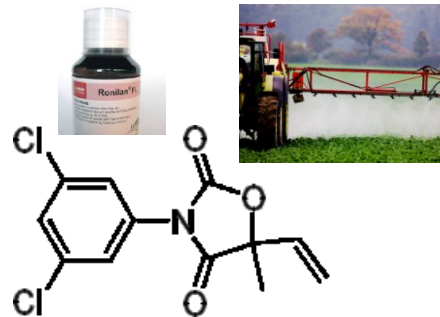
Génistéine



Phytoestrogène
du soja

1 mg/kg/jour

Vinclozoline



Fongicide
céréales fruits

10 µg/kg/jour

Bisphénol A



Emballages
Plastiques-PVC

5µg/kg/jour

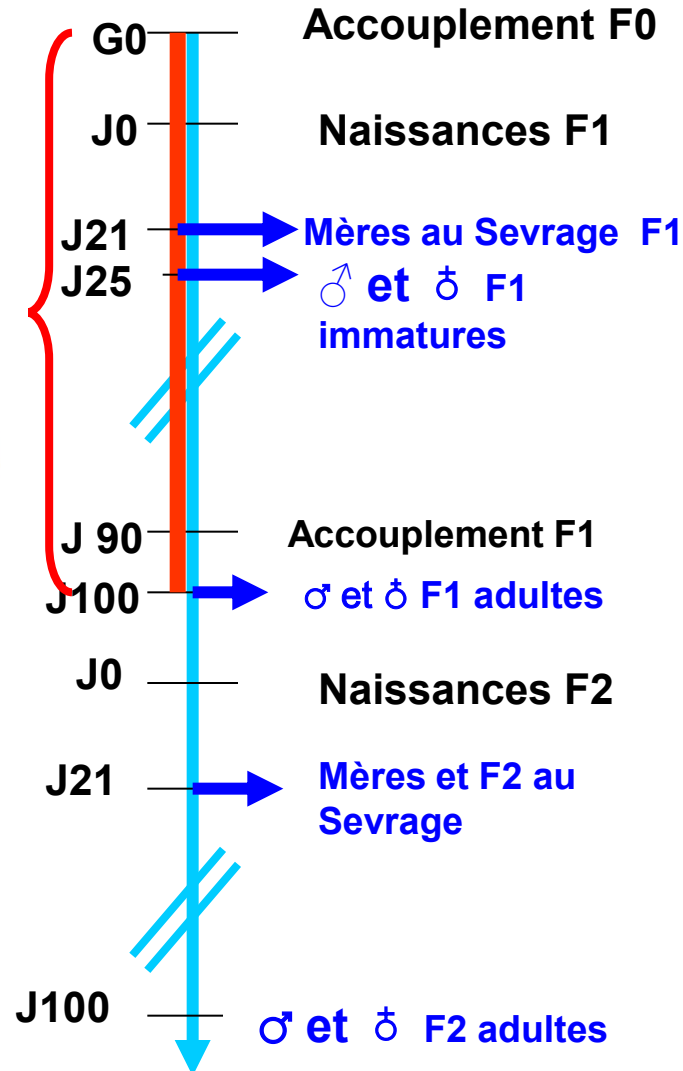
Effets de mélanges binaire ou ternaire?

Pertinence de l'exposition

**Exposition
continue**



**Approche trans-
générationnelle**



**Observations
comportementales
et Sacrifices à
différents stades de
développement**

**Sélection de cibles
simultanément
associées à la
reproduction, au
développement et au
comportement
alimentaire**

Approche intégrative et pluridisciplinaire

Approche in vivo



Approche in vitro



Reprotoxicité ♂, développement
et comportement alimentaire

Modèles cellulaires
(lignées d'origine humaines et
de rongeurs)

Animal entier

Organes cibles

Autopsies
Malformations
Croissance
Comportements
Test de
préférences

Régulation de l'expression génique
Mécanismes de différenciation cellulaire
spécifiques aux cibles

Techniques:
Histologie - Biochimie Biologie Moléculaire
associées à l'« -omique »

Participants du projet

J. Auger, Hôpital Cochin; APHP, Paris

*Approche transcriptomique de la **Reprotoxicité mâle**
Etude effets transgénérationnels*

M Applanat , INSERM U553/Hôpital St Louis, Paris

*Morphogénèse de la **glande mammaire**: Approche transcriptomique*

JF Savouret, INSERM UMRS-747 Université Paris Descartes

*Histologie des **malformations osseuses** et Tests prédictifs des effets
des **PE** sur le squelette via des études *in vitro**

A Berdal : INSERM U566/ CEA/Université Paris7

*la **dent** = un marqueur d'exposition neonatale au **PE**?
Impact des **PE** sur la formation d'émail et de dentine*

C Héliès : UMR Xénobiotiques ,INRA Toulouse

***PE** et **adipogenèse**: approche *in vitro* des mécanismes*

MC Canivenc-Lavier, UMR CSGA, INRA/UB/CNRS/Agrosup, Dijon

*Altération du Développement **Glandes salivaires** et **Perceptions Sensorielles**:
Conséquences sur le comportement alimentaire, la fertilité et le développement*

Résultats attendus

- **1) corrélation des effets entre les différentes cibles**
- **2) informations sur les conséquences d'une multi-exposition à des xéno-hormones à faible dose incluant les effets trans-générationnels,**
- **3) relation de ces effets à des problèmes de santé publique (infertilité, obésité, troubles du développement et du comportement...)**
- **4) Données à proposer aux instances réglementaires pour permettre une meilleure gestion des risques, notamment par l'identification de nouveaux biomarqueurs d'exposition endocriniens.**